

УДК 544.016, 544.25

**Н. В. Саутина<sup>1</sup>, А. И. Рыбакова<sup>1</sup>, А. Т. Губайдуллин<sup>2</sup>, Ю. Г. Гаяметдинов<sup>1</sup>**

**ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ МЕЗОФАЗА СИСТЕМЫ  
ВОДА / АОТ / ИЗОПРОПИЛМИРИСТАТ В ПРОЦЕССАХ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ  
ДОСТАВКИ АМИНОКИСЛОТ**

<sup>1</sup>Казанский национальный исследовательский технологический университет,  
ул. К. Маркса, д. 68, 420015 Казань, Россия. E-mail: n.sautina@mail.ru

<sup>2</sup>Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН,  
ул. Академика Арбузова, д. 8, 420029 Казань, Россия

*Впервые получены новые потенциальные физиологически совместимые транспортные системы: лиотропные жидкие кристаллы состава вода / бис (2-этилгексил) сульфосукцинат натрия (АОТ) / изопропилмиристат. Изучены их жидокристаллические свойства методом поляризационно-оптической микроскопии и рентгеновской дифракции. Показано, что полученные жидкие кристаллы проявляют термотропный и лиотропный мезоморфизм, образуют гексагональную мезофазу и стабильны при температуре тела. Рассчитаны структурные параметры мезофазы: объемная фракция поверхностно-активных веществ (ПАВ) ( $\phi$ ), параметр элементарной ячейки ( $d_p$ ), диаметр цилиндра ( $d_h$ ), расстояние между цилиндрами ( $d_w$ ), молекулярный объем молекулы ПАВ ( $V_m$ ) и площадь поперечного сечения молекулы ПАВ ( $A$ ). Исследована кинетика массопереноса аминокислот различной структуры (L-лизин, L-серин, глицин) через полупроницаемую модельную мембрану в физиологический раствор (раствор Рингера) с использованием разработанной жидокристаллической системы. Концентрацию целевого компонента в приемной среде оценивали методом УФ-спектроскопии. Математическим анализом с использованием различных моделей диффузии определен характер высвобождения аминокислот. Показано, что высвобождение аминокислот из разработанной матрицы подчиняется модели диффузии Хигучи, что позволяет предположить пролонгированный характер высвобождения. Полученные результаты могут быть полезны при создании эффективных транспортных систем для доставки биологически активных веществ.*

**Ключевые слова:** жидкие кристаллы, аминокислоты, высвобождение, модели диффузии.

**DOI:** 10.18083/LCAppl.2020.2.91

**N. V. Sautina<sup>1</sup>, A. I. Rybakova<sup>1</sup>, A. T. Gubaidullin<sup>2</sup>, Yu. G. Galyametdinov<sup>1</sup>**

**LIQUID CRYSTAL MESOPHASE OF THE WATER / AOT / ISOPROPYLMIRISTAT SYSTEM  
IN THE PROCESSES OF TRANSDERMAL DELIVERY OF AMINO ACIDS**

<sup>1</sup>Kazan National Research Technological University, 68 K. Marks St., Kazan, 420015, Russia

<sup>2</sup>A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences, 8 Acad. Arbuzov St., Kazan, 420029, Russia  
E-mail: n.sautina@mail.ru

*New potential physiologically compatible transport systems representing lyotropic liquid crystals of the following composition: water / bis (2-ethylhexyl) sodium sulfosuccinate (AOT) / isopropyl myristate were obtained for the first time. Their liquid crystalline properties were studied by polarization optical microscopy and x-ray diffraction. It was shown that the obtained liquid crystals exhibit thermotropic and lyotropic mesomorphism. They form a hexagonal mesophase and are stable at body temperature. Such structural parameters of the mesophase as volumetric surfactant fraction ( $\phi$ ), unit cell parameter ( $d_p$ ), cylinder diameter ( $d_h$ ), cylinder spacing ( $d_w$ ), molecular volume of the surfactant molecule ( $V_m$ ), and cross-sectional area of the surfactant molecule ( $A$ ) were calcula-*

*ted. The kinetics of mass transfer of amino acids of various structures (L-lysine, L-serine, glycine) through a semipermeable model membrane into physiological Ringer's solution using the developed liquid crystal system was studied. The concentration of the target component in the receiving medium was estimated by UV spectroscopy. Mathematical analysis using various diffusion models determines the nature of the amino acid release. It was shown that the amino acid release out of the developed matrix obeys the Higuchi diffusion model, which suggests a prolonged release pattern. The results can be useful in creating effective transport systems for the delivery of biologically active substances.*

**Key words:** liquid crystals, amino acids, release, diffusion models.

## Введение

Разработка новых систем доставки лекарственных и биологически активных веществ (БАВ), повышающих эффективность существующих препаратов, – актуальное в настоящее время направление в фармацевтических исследованиях [1–5]. Широкое распространение в качестве основы для них получили самоорганизующиеся структуры поверхностно-активных веществ, такие как лиотропные жидкые кристаллы (ЛЖК) [6–8]. Особый интерес вызывают многокомпонентные жидкокристаллические системы вода/ПАВ/масло. Они считаются идеальными носителями для трансдермальной доставки благодаря их уникальной микроструктуре, позволяющей инкорпорировать различные биоактивные молекулы, лекарства, пептиды и белки, которые могут быть растворены либо в водной, либо в масляной фазе. Как правило, принцип использования ЖК для доставки лекарств заключается в растворении соединений в матрице, которая затем переносит лекарства к патологической мишени. Амфифильные ПАВ, которые образуют ЖК, обеспечивают достаточную растворимость для гидрофобных и гидрофильных лекарственных средств. Тем не менее использование данных систем в фармацевтической и биомедицинской областях ограничено из-за необходимости использовать только биологически и фармацевтически приемлемые компоненты.

Поиску новых эффективных жидкокристаллических транспортных систем посвящено значительное количество работ. Однако в основном для биологических применений в качестве ПАВ используют производные глицеринов [9–10]. В работе [9] лиотропные жидкокристаллические фазы исследовались в качестве матрицы с замедленным высвобождением для доставки лекарственных средств (паклитаксела, иринотекана, глюкозы, гистидина и октреотида). В качестве ПАВ использовали олеилглицерат и фитанилглицерат. Было об-

наружено, что ПАВ образуют обратную гексагональную фазу (Н (II)) в избытке воды. Во всех случаях характер высвобождения подчинялся модели диффузии Хигучи с линейным характером высвобождения лекарства. Было обнаружено, что ЖК на основе различных ПАВ по-разному высвобождают лекарственное средство. В случае олеилглицерата высвобождение быстрее, чем на основе фитанилглицерата, несмотря на то что обе матрицы основаны на фазе Н (II). Целью работы [10] являлась разработка многокомпонентной системы с относительно низким содержанием ПАВ. В составе ЖК были Бридж 96, вода, жидкий вазелин и глицерин в заданном диапазоне концентраций. Длительное высвобождение лекарственного средства наблюдалось в случае введения водорастворимого гидрохлорида эфедрина и практически нерастворимого в воде теноксикама.

Ряд исследований показал, что пролонгированное высвобождение биологически активных молекул было продемонстрировано из обращенных кубической и гексагональной мезофазы [7, 8, 11]. В случае такой структуры высвобождение происходит замедленно при доставке широкого ряда веществ, в том числе пептидов, протеинов и нуклеиновых кислот.

АОТ (бис (2-этилгексил) сульфосукцинат натрия) является перспективным ПАВ для получения систем доставки. Благодаря наличию в его молекуле двух углеводородных цепей он не требует добавления со-ПАВ для образования стабильных агрегатов с минимальным межфазным напряжением вода/масло [12]. В качестве органической фазы перспективным является изопропилмиристат (ИПМ), который также используется как усилиитель проницаемости кожного барьера [13].

Ранее в наших работах [14, 15] исследовано влияние аминокислоты на температуру фазовых переходов в системе АОТ/ $H_2O$ /ИПМ. Показано, что добавление L-лизина увеличивает температуру фазового перехода.

Целью данной работы являлось получение и исследование новой системы с гексагональной структурой мезофазы, содержащей биоразлагаемые компоненты, а также оценка ее применимости в качестве матрицы для доставки аминокислот.

## Эксперимент

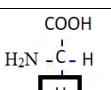
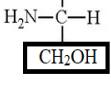
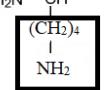
Для получения жидкокристаллических систем были использованы анионный ПАВ, бис (2-этилгексил) сульфосукцинат натрия (АОТ), содерж-

жение – 99,999 % фирмы «Aldrich», изопропилмистат, содержание – 98 % фирмы «Alfa Aesar» и бидистиллированная вода.

В качестве БАВ, вводимых в систему, были взяты такие аминокислоты, как глицин (99 % «Reanal»), L-лизин гидрохлорид (99 % «Aldrich») и L-серин (99,2 % «Диа-М»). Перечисленные аминокислоты представляют собой белые кристаллические порошки, растворимые в воде при обычной температуре. Их характеристики представлены в таблице 1.

Таблица 1. Размер и гидрофобность аминокислот

Table 1. Size and hydrophobicity of amino acids

Наименование	Структурная формула	Объем молекулы, $\text{\AA}^3$	Гидрофобность*
Глицин		60,1	0,501
L-серин		89,0	0,359
L-лизин		186,6	0,283

\* – Относительный параметр гидрофобности аминокислот: за 0 принята гидрофобность аргинина, за 1 – гидрофобность фенилаланина

Жидкокристаллические свойства образцов исследовали методом поляризационно-оптической микроскопии (*Olympus BX51, Tokyo, Japan*).

Порошковые дифрактограммы получали на автоматическом рентгеновском дифрактометре *Bruker D8 Advance*, оборудованном приставкой *Vario* и линейным координатным детектором *Vantec*. Использовано  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  излучение ( $\lambda = 1,54063 \text{ \AA}$ ), монохроматизированное изогнутым монохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубы 40 kV, 40 mA.

Образцы наносились тонким равномерным слоем на стеклянную подложку и помещались в стандартный держатель образцов. Дифрактограммы регистрировались в диапазоне углов рассеяния

$2\theta = 1\text{--}70^\circ$ , шаг  $0,008^\circ$ , время набора спектра в точке  $0,1\text{--}0,5$  с. Для каждого из образцов было получено несколько дифрактограмм в различных экспериментальных режимах и с различным временем набора данных. Геометрические параметры мезофазы рассчитывались с помощью уравнений, представленных в работах [16, 17]. Диаметр цилиндра в гексагональной фазе находили, зная межслоевое расстояние, в предположении, что мезофаза состоит из бесконечно длинных цилиндров:

$$d_h = 2d \left( \frac{2\varphi}{\pi\sqrt{3}} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (1)$$

где  $\varphi$  – объемная фракция ПАВ.

Параметр элементарной ячейки  $d_p$  и расстояние между поверхностями цилиндров ПАВ  $d_w$  рассчитывали по формулам:

$$d_p = \frac{2d}{\sqrt{3}}, \quad (2)$$

$$d_w = d_p - d_h. \quad (3)$$

Молекулярный объем молекулы ПАВ получали по уравнению

$$V_m = \frac{M \cdot v_s}{N}, \quad (4)$$

где  $v_s$  – удельный объем ПАВ,  $M$  – молекулярная масса ПАВ,  $N$  – число Авогадро.

Площадь поперечного сечения молекулы ПАВ вычисляется по уравнению

$$A = \frac{4V_m}{d_h}. \quad (5)$$

Динамику высвобождения исследовали с помощью ячейки Франца (*Orchid Scientifics-FDC-06*) методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану (целлофановую пленку), имеющую размер пор 330 нм, в качестве приемной среды использовали физиологический раствор (раствор Рингера состава: 8,60 г натрия хлорид, 0,30 г калия хлорид и 0,25 г кальция хлорида гексагидрат (в пересчете на безводный), вспомогательное вещество: вода для инъекций – до 1 литра). Взвешенное количество ЖК-системы с аминокислотой наносили на мембрану. В определенные промежутки времени отбирали пробу диализата, которая после измерения возвращалась обратно. Концентрацию высвободившегося вещества определяли с помощью УФ-спектрофотометра *Lambda 35-Perkin-Elmer*. Использовали кварцевые ячейки с длиной оптического пути 1 см. Температура эксперимента составляла  $t = 37 \pm 1$  °C, отбор проб проводили в течение 1500 мин с момента погружения системы. Эксперимент проводили не менее трех раз.

### Результаты и их обсуждение

Для получения самоорганизованных структур, таких как ЖК, являющихся матрицей для доставки веществ, требуется использовать высокие концентрации ПАВ. По этой причине для систем фармацевтического назначения принципиально включение в состав биологически совместимых и биоразлагаемых компонентов, которыми являются

АОТ и ИПМ. Несмотря на широкое применение АОТ для синтеза различных самоорганизующихся систем [18] в литературе отсутствуют данные о фазовой диаграмме системы АОТ/H<sub>2</sub>O/ИПМ, хотя в зависимости от растворителя или со-ПАВ могут образовываться весьма различные типы мезофаз. Бинарная смесь АОТ/глицерин образует ламеллярную ЖК-фазу [19], а при добавлении дидодецилдиметиламмонийбромида в качестве со-ПАВ образуется гексагональная мезофаза [20]. В исследованиях [21] показано, что АОТ сам по себе имеет жидкокристаллическую природу. В связи с этим нами проведено исследование фазовой диаграммы АОТ/H<sub>2</sub>O/ИПМ. Область ЖК наблюдается при концентрациях АОТ выше 70 мас. % и содержании воды ниже 40 %.

Для исследования жидкокристаллических свойств была выбрана система АОТ/H<sub>2</sub>O/ИПМ с содержанием компонентов 80 % / 10 % / 10 %. Методом поляризационно-оптической микроскопии показано, что исследуемые системы проявляют термотропный и лиотропный мезоморфизм и образуют гексагональную мезофазу (рис. 1).

Тип мезоморфных фаз, идентифицированных ПОМ, был подтвержден методом рентгеновской дифракции. На рисунке 2 приведена двумерная картина рассеяния, которая показывает явную пространственную упорядоченность, свойственную жидкокристаллическим системам.

Для установления ЖК-упорядоченности необходимо наблюдать три и более кристаллических рефлекса от жидкокристаллической системы. В связи с этим была получена дифрактограмма системы методом порошковой рентгеновской дифракции (рис. 3). На ней наблюдаются хорошо разрешенные четыре рефлекса при  $2\theta = 4,32^\circ, 7,37^\circ, 8,56^\circ, 11,27^\circ$ , соответствующие межслоевому расстоянию 20,42; 11,97; 10,32; 7,84 Å. Значения векторов рассеяния  $q$  при данных углах находятся в соотношении  $1: \sqrt{3} : 2: \sqrt{7}$ , что согласно литературным данным [22] свидетельствует о 2D гексагональной жидкокристаллической фазе. С использованием полученных значений межплоскостных расстояний  $d_{100}$  были рассчитаны структурные параметры, характеризующие гексагональную мезофазу: объемная фракция ПАВ ( $\phi$ ), параметр элементарной ячейки ( $d_p$ ), диаметр цилиндра ( $d_h$ ), расстояние между цилиндрами ( $d_w$ ), молекулярный объем молекулы ПАВ ( $V_m$ ) и площадь поперечного сечения молекулы ПАВ ( $A$ ) (табл. 2) [16, 17].

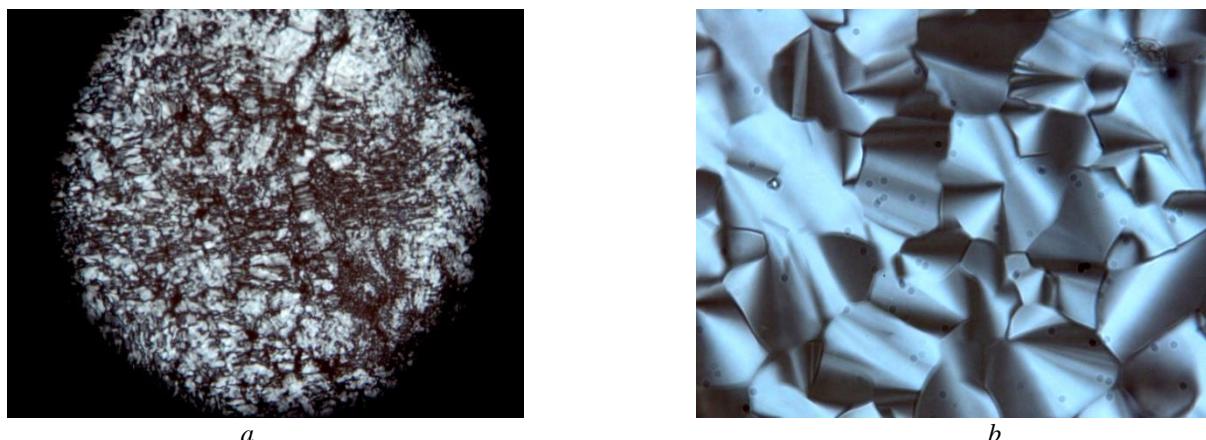


Рис. 1. Микрофотографии текстуры системы АОТ/Н<sub>2</sub>О/ИПМ (80 % / 10 % / 10 %). Поляризаторы скрещены, увеличение ×50 (a) и ×100 (b)

Fig. 1. Texture microphotographs of the liquid crystal system AOT/H<sub>2</sub>O/IPM (80 % / 10 % / 10 %). Polarizers crossed, magnifications ×50 (a) and ×100 (b)

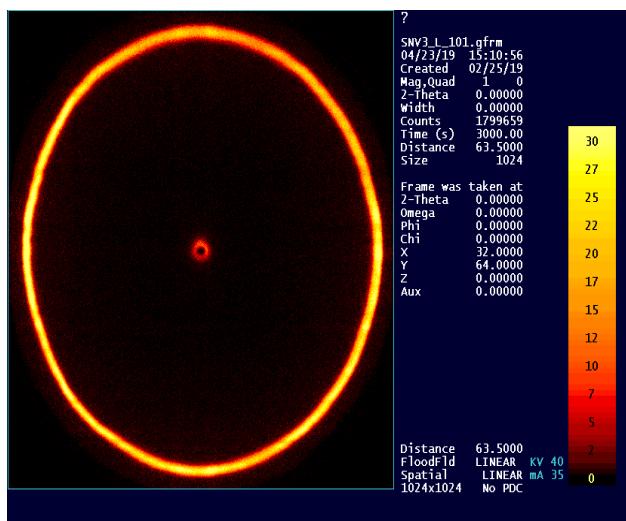


Рис. 2. Картина малоуглового рассеяния образца системы АОТ / Н<sub>2</sub>О / ИПМ (80 / 10 / 10 мас. %)

Fig. 2. Small angle scattering pattern of the AOT / H<sub>2</sub>O / IPM system (80 / 10 / 10 wt. %)

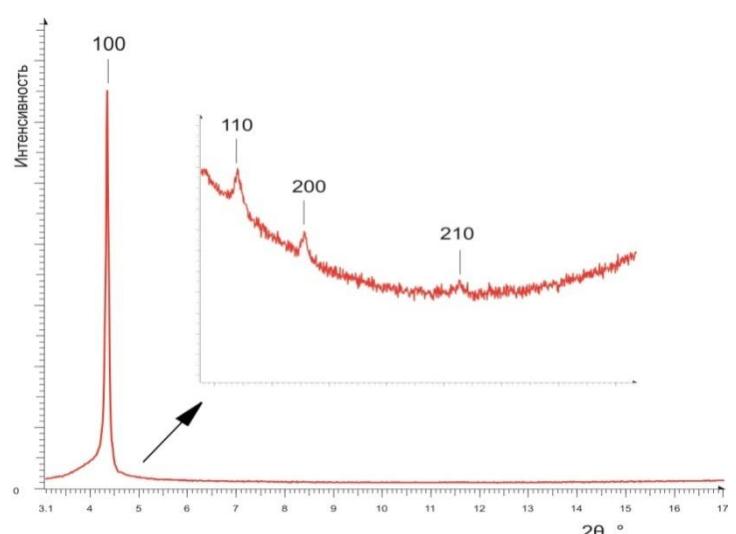


Рис. 3. Дифрактограмма системы АОТ / Н<sub>2</sub>О / ИПМ (80 / 10 / 10 мас. %)

Fig. 3. Diffraction pattern of the AOT / H<sub>2</sub>O / IPM system (80 / 10 / 10 wt. %)

## Таблица 2. Геометрические параметры мезофазы

Table 2. Geometric parameters of the mesophase

Система	$\phi$	$d, \text{Å}$	$d_p, \text{Å}$	$d_h, \text{Å}$	$d_w, \text{Å}$	$V_m, \text{Å}^3$	$A, \text{Å}^2$
АОТ / Н <sub>2</sub> О / ИПМ 80/10/10 мас. %	0,7697	20,42	23,57	21,73	1,84	536,9	98,83

В нашем случае при больших концентрациях ПАВ можно предположить образование обратной гексагональной мезофазы, что согласуется с [8]. Ранее [15] нами была определена температура фазового перехода этой системы 45–55 °С. Так как температура тела ниже температуры фазового перехода, система будет стабильна при нанесении на кожу. Обратная гексагональная фаза важна в качестве транспортного средства широкого спектра биоактивных молекул и лекарственных средств как гидрофильной, так и липофильной природы [23]. Авторами [24] показано, что скорость высвобождения лекарства из гексагональной мезофазы выше, чем из кубической. Кроме того, для систем с гексагональной жидкокристаллической структурой можно прогнозировать замедленное высвобождение активного вещества. Такой механизм релизинга будет весьма полезен для случаев токсичных лекарственных средств, когда необходимо постепенное поглощение вещества тканями [5].

В связи с тем, что аминокислоты являются структурными элементами белков и носителями межмолекулярных взаимодействий, исследование взаимодействий ПАВ – аминокислоты внутри жидкокристаллической системы в процессе их переноса через мембрану является актуальной задачей [25]. Различия в свойствах аминокислот и их биологические функции связаны с различиями в боковых цепях аминокислот – фрагментах, соединенных с  $\alpha$ -атомом углерода аминокарбоновой группировки. Поэтому в качестве активного компонента в жидкокристаллическую систему с содержанием ПАВ 80 мас. % вводили 1 мас. % аминокислоты с различными концевыми функциональными группами (L-лизин, L-серин, глицин).

Для исследования динамики высвобождения *in vitro* применялся метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану (целлофановую пленку), куда наносили взвешенное количество жидкокристаллической системы с аминокислотой. Для определения количества аминокислоты в диализате был выбран спектрофотометрический метод как точный, достаточно быстрый, позволяющий совместить качественную и количественную оценку основного компонента. Предварительно были сняты УФ-спектры аминокислот в растворе Рингера для различных концентраций и получены градуировочные графики. Рассчитаны концентрация целевого компонента ( $C_k$ ) и его количество, выделившееся из тестируемой ЖК-системы и прошедшее

через единицу площади поверхности мембраны за время  $t$  ( $Q$ ).

Значения  $C_k$  (моль/л) рассчитывали по формуле

$$C_k = A_{\max}/\varepsilon_{\max}, \quad (6)$$

где  $A_{\max}$  – оптическая плотность при  $\lambda_{\max}$ ,  $\varepsilon$  – молярный коэффициент экстинкции. Значения молярного коэффициента экстинкции  $\varepsilon_{\max}$  определяли заранее по градуировочному графику.

Количество  $Q$ , диффундированное через единицу площади поверхности мембранны за время  $t$ , определяли по формуле 7.

$$Q_k = C_k \cdot V/S_0, \quad (7)$$

где  $C_k$  – концентрация аминокислоты в приемной среде,  $V$  – объем приемной среды,  $S_0$  – площадь мембранны. На рисунке 4 представлены кинетические кривые массопереноса аминокислот из ЖК.

Поток инкорпорированного вещества  $J$  (в условиях псевдостационарного течения) определяется как тангенс угла наклона линейного участка кинетической кривой  $Q(t)$ .

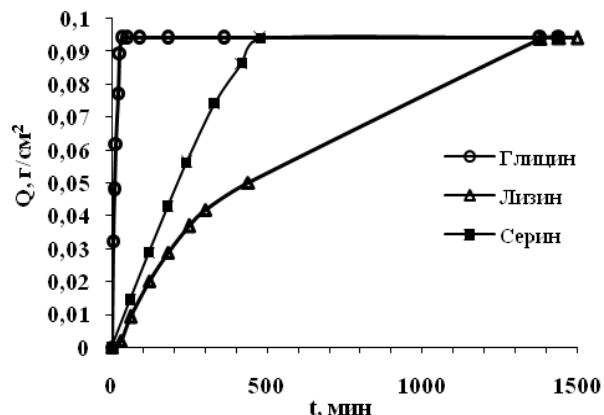


Рис. 4. Кинетика массопереноса аминокислот из ЖК в раствор Рингера через мембрану

Fig. 4. The kinetics of mass transfer of amino acids from liquid crystals to Ringer's solution through a membrane

Результаты эксперимента массопереноса аминокислот (рис. 4) показывают, что полное высвобождение глицина осуществляется за 33 мин. L-серин высвобождается с замедленной скоростью в течение 8 ч, а более крупные молекулы L-лизина полностью проходят через мембрану за 23 ч. При этом значения потока ( $J$ ) для глицина 1, для серина 0,2 и для лизина 0,1 мг/ч· см<sup>2</sup>. Полученные значения позволяют количественно оценить скорость высвобождения аминокислоты.

Лизин является аминокислотой, имеющей длинную боковую цепь с концевой NH<sub>2</sub>-группой, которая определяет ее основной характер и соответствующую функциональную активность. Эта аминогруппа имеет рKa ~ 10,5 выше, чем в α-аминогруппе (рKa ~ 9). Боковая NH<sub>2</sub>-группа обладает высокой реакционной способностью и часто участвует в реакциях в активных центрах белков и ферментов. В нашем случае вполне возможно имеет место взаимодействие этой группы с отрицательно заряженной сульфогруппой молекулы АОТ, что приводит к увеличению времени высвобождения.

Для описания контролируемого высвобождения аминокислот из жидкокристаллической системы мы воспользовались методом математического анализа диффузии с использованием моделей нулевого порядка, первого порядка и Хигучи. Каждая из моделей описывает определенный характер высвобождения. Так, модель нулевого порядка характеризует высвобождение вещества вне зависимости от концентрации, модель первого порядка говорит о высвобождении вещества, зависящего от концентрации, а модель Хигучи предполагает, что коэффициент диффузии вещества из матрицы посто-

янен [26]. Знание модели высвобождения вещества из транспортной системы позволяет сократить количество исследований. Оценка эффективности применяемых моделей определяется коэффициентом детерминации R<sup>2</sup> (табл. 3).

Для модели высвобождения нулевого порядка справедливо уравнение

$$f_t = K_0 \cdot t, \quad (8)$$

где f<sub>t</sub> – часть вещества, растворенного за время t; K<sub>0</sub> – константа нулевого порядка, мин<sup>-1</sup>. Для веществ, высвобождение которых соответствует данной модели, характерна линейная зависимость степени растворения вещества от времени.

Графическая зависимость доли невысвободившегося вещества от времени для модели первого порядка представляет собой прямую с угловым коэффициентом (-K<sub>1</sub> / 2,303), а уравнение для модели Хигучи имеет вид:

$$f_t = K_H \cdot \sqrt{t}, \quad (9)$$

где K<sub>H</sub> – константа растворения Хигучи, с<sup>-0,5</sup>.

По результатам математических расчетов определено, что для всех аминокислот лучшая линеаризация экспериментальных данных высвобождения отмечена для модели Хигучи.

Таблица 3. Модели высвобождения аминокислот из жидкокристаллической системы

Table 3. Models of the amino acids release from the liquid crystal system

Аминокислота	Корреляция R <sup>2</sup>		
	Нулевой порядок	Первый порядок	Модель Хигучи
Глицин	0,9751	0,9207	<b>0,9968</b>
L-серин	0,9839	0,8934	<b>0,9988</b>
L-лизин	0,9346	0,5113	<b>0,9950</b>

Таким образом, можно предположить, что высвобождение активного компонента из полученной нами ЖК-системы будет протекать пролонгированно с постоянной скоростью. Также показано, что на высвобождение аминокислот оказывают влияние размер и функциональная группа. С увеличением объема молекулы скорость высвобождения (поток инкорпорированного вещества) замедляется. Полученные результаты позволяют прогнозировать и управлять процессами транспорта более сложных молекул лекарственных веществ пептидной природы из систем с жидкокристаллической структурой.

## Выводы

Исследованы процессы самоорганизации в системе АОТ/H<sub>2</sub>O/ИПМ. Найдена область существования жидкокристаллической мезофазы. Рассчитаны ее геометрические параметры и установлен гексагональный тип.

Впервые изучено высвобождение аминокислот различной структуры из полученной жидкокристаллической матрицы в раствор Рингера. Показано, что размер молекул и функциональные группы аминокислот влияют на характер высвобождения из транспортной системы.

Найдено, что для L-лизина скорость пенетрации аминокислоты через мембрану минимальна в связи с взаимодействием аминокислоты с АОТ.

Методом математического анализа диффузии показано, что для всех исследуемых аминокислот диффузия описывается моделью Хигучи, что позволяет предположить пролонгированный характер высвобождения.

Полученные результаты позволяют прогнозировать особенности трансдермальной доставки более сложных молекул лекарственных веществ пептидной природы из транспортных систем на основе ЖК.

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

### Список литературы / References

1. Biswas A., Shukla A., Maiti P. Biomaterials for interfacing cell imaging and drug delivery: an overview. *Langmuir*, 2019, **35** (38), 12285–12305. **DOI:** 10.1021/acs.langmuir.9b00419.
2. Selivanova N.M., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Yu.G. Lyotropic mesophases based on chitosane biopolymer, acetic acid and non-ionic surfactants, as delivery systems of bioactive substances. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2018, **18** (3), 6–13. **DOI:** 10.18083/LCAppl.2018.3.6.
3. Selivanova N.M., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Yu.G. Incorporating a Tetrapeptide into Lyotropic Direct Hexagonal Mesophase. *J. Phys. Chem. B*, 2020, **124** (13), 2715–2722. **DOI:** 10.1021/acs.jpcb.0c00512.
4. Бакеева Р. Ф., Вахитова О. Е., Горбунова Т. С., Сопин В. Ф. Солюбилизация 5-, 7-дихлор-4-, 6-динитро-бензофуроксана в мицеллах поверхностно активных веществ // Жидк. крист. и их практич. использ. 2015. Т. 15, № 3. С. 134–142. [Bakeeva R.F., Vakhitova O.E., Gorbunova T.S., Sopin V.F. Solubilization of 5-, 7-dichloro-4-, 6-dinitro-benzofuran in surfactants micelles. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2015, **15** (3), 134–142. (in Russ.). **DOI:** 10.18083/LCAppl.2015.3.134].
5. Mo J., Milleret G., Nagaraj M. Liquid crystal nanoparticles for commercial drug delivery Revew. *Liq. Cryst. Rev.*, 2017, **5**, 69–85. **DOI:** 10.1080/21680396.2017.1361874.
6. Fong W.-K., Negrini R., Vallooran J.J., Mezzenga R., Boyd B.J. Responsive self-assembled nanostructured lipid systems for drug delivery and diagnostics. *J. of Colloid Interface Sci.*, 2016, **484**, 320–339. **DOI:** 10.1016/j.jcis.2016.08.077.
7. Lodha A.P., Jadhav G.P., Pande V.V. Liquid crystals as a cubo-hexagonal topical controlled drug delivery system. *Pharmacophore*, 2014, **5**, 430–441.
8. Guo C., Wang J., Cao F., Lee R.J., Zhai G. Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery. *Drug discov. Today*, 2010, **15** (23–24), 1032–1040. **DOI:** 10.1016/j.drudis.2010.09.006.
9. Boyd B.J., Whittaker D.V., Khoo S-M., Davey G. Lyotropic liquid crystalline phases formed from glycerate surfactants as sustained release drug delivery systems. *Int. J. Pharm.*, 2006, **39**, 218–226. **DOI:** 10.1016/j.ijpharm.2005.11.033.
10. Makai M., Csanyi E., Nemeth Zs., Palinkas J., Eros I. Structure and drug release of lamellar liquid crystals containing glycerol. *Int. J. Pharm.*, 2003, **256**, 95–107. **DOI:** 10.1016/s0378-5173(03)00066-8.
11. Rajabalaya R., Musa M.N., Nurolaini K., David S.R. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals. *Drug Des. Dev. Ther.*, 2017, **11**, 393. **DOI:** 10.2147/DDDT.S103505.
12. Pawar K.R., Babu R.J. Lipid materials for topical and transdermal delivery of nanoemulsions. *Crit. Rev. Ther. Drug.*, 2014, **31** (5), 429–458. **DOI:** 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2014010663.
13. Engelbrecht T.N., Demé B., Dobner B., Neubert R.H.H. Study of the influence of the penetration enhancer isopropyl myristate on the nanostructure of stratum corneum lipid model membranes using neutron diffraction and deuterium labelling. *Skin pharmacol. Phys.*, 2012, **25** (4), 200–207. **DOI:** 10.1159/000338538.
14. Саутина Н. В., Рыбакова А. И., Галъяметдинов Ю. Г. Кинетика массопереноса L-лизина в обратных микроэмulsionях, стабилизованных АОТ // Жидк. крист. и их практич. использ. 2019. Т. 19, № 1. С. 26–32. [Sautina N.V., Rybakova A.I., Galyametdinov Yu.G. Kinetics of L-lysine mass transfer in reverse microemulsions, stabilized by AOT. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2019, **19** (1), 26–32. (in Russ.). **DOI:** 10.18083/LCAppl.2019.1.26].
15. Sautina N.V., Galyametdinov Yu.G. Effect of L-Lysine on the Phase Transition Temperature in a Three Component Water/Bis-2-Sodium Ethylhexyl Sulfosuccinate/Isopropyl Myristate System. *Russ. J. of Phys. Chem. A*, 2019, **93** (5), 702–706. **DOI:** 10.1134/S003602441905025X.
16. Alami E. Alkanediyl- $\alpha$ ,  $\omega$ -bis(dimethylalkylammonium bromide) Surfactants. 2. Structure of the Lyotropic Mesophases in the Presence of Water. *Langmuir*, 1993, **9**, 940–944. **DOI:** 10.1021/la00028a011.
17. Mol L. Forces in Dimethyldodecylamine Oxide- and Dimethyldodecylphosphine Oxide-Water Systems Measured with an Osmotic Stress Technique. *Langmuir*, 1993, **9**, 2926–2932. **DOI:** 10.1021/la00035a033.

18. Шапаренко Н. О., Бекетова Д. И., Демидова М. Г., Булавченко А. И. Влияние состава микроэмulsionи АОТ на гидродинамический диаметр и электрофоретическую подвижность наночастиц оксида титана // *Журн. физ. химии*. 2018. Т. 92, № 5. С. 775. DOI: 10.7868/S0044453718050175. [Shaparenko N.O., Beketova D.I., Demidova M. G., Bulavchenko A.I. Effect of AOT Microemulsion Composition on the Hydrodynamic Diameter and Electrophoretic Mobility of Titanium Oxide Nanoparticles. *Russ. J. of Phys. Chem. A*, 2018, **92** (5), 948–954].
19. Petrov P.G., Ahir S.V., Terentjev E.M. Rheology at the phase transition boundary: 1. Lamellar  $\Lambda$  phase of AOT surfactant solution. *Langmuir*, 2002, **18** (24), 9133–9139. DOI: 10.1021/la025792k.
20. Caria A., Khan A. Phase behavior of catanionic surfactant mixtures: sodium bis (2-ethylhexyl) sulfosuccinate – didodecyldimethylammonium bromide – water system. *Langmuir*, 1996, **12** (26), 6282–6290. DOI: 10.1021/la960581z.
21. Ungar G., Tomašić V., Xie F., Zeng X.B. Structure of liquid crystalline aerosol-OT and its alkylammonium salts. *Langmuir*, 2009, **25** (18), 11067–11072. DOI: 10.1021/la901385n.
22. Castelletto V., Ansari I.A., Hamley I.W. Influence of added clay particles on the structure and rheology of a hexagonal phase formed by an amphiphilic block copolymer in aqueous solution. *Macromolecules*, 2003, **36** (5), 1694–1700. DOI: 10.1021/ma021396x.
23. Drummond S.J., Fong C. Surfactant self-assembly objects as novel drug delivery vehicles. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 1999, **4**, 449–456.
24. Muzzalupo R., Tavano L., Nicoletta F.P., Trombino S., Cassano R., Picci N. Liquid crystalline Pluronic 105 pharmacogels as drug delivery systems: preparation, characterization, and in vitro transdermal release. *J. of Drug Targeting*, 2010, **18** (5), 404–411. DOI: 10.3109/10611860903494211.
25. Mohammady S.Z., Pouzot M., Mezzenga R. Oleoylethanamide-based lyotropic liquid crystals as vehicles for delivery of amino acids in aqueous environment. *Biophysical J.*, 2009, **96**, 1537–1546. DOI: 10.1016/j.bpj.2008.10.057.
26. Martiel I., Baumann N., Vallooran J.J., Bergfreund J., Sagalowicz L., Mezzenga R. Oil and drug control the release rate from lyotropic liquid crystals. *J. Control. Release*, 2015, **204**, 78–84. DOI: 10.1016/j.conrel.2015.02.034.

Поступила 2.05.2020 г.

Received 2.05.2020

Принята 08.06.2020 г.

Accepted 08.06.2020