

Научная статья

УДК 544.773

**ЖИДКИЕ КРИСТАЛЛЫ КАК НОСИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
В СИСТЕМАХ «ЛЕЦИТИН – РАСТИТЕЛЬНОЕ МАСЛО – ЭФИРНОЕ МАСЛО – ВОДА»**

Наталья Михайловна Мурашова*, Анастасия Андреевна Новикова

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

ИНФОРМАЦИЯ

История статьи:

Поступила 24.02.2022

Одобрена 21.03.2022

Принята 25.03.2022

Ключевые слова:

лецитин,
лиотропные жидкие
кристаллы,
эфирное масло,
растительное масло,
доставка лекарственных
веществ

АННОТАЦИЯ

В качестве носителей лекарственных веществ предложены ламеллярные жидкие кристаллы, которые содержат лецитин с низкой степенью очистки (фосфолипидный концентрат с содержанием лецитина 22 мас. %), растительное масло, эфирное масло и воду. На примере композиций, содержащих масло авокадо, масло арганы, масло зародышей пшеницы и эфирные масла чайного дерева, розового дерева и лаванды, показано, что в изученных системах можно получить ламеллярные жидкие кристаллы с содержанием воды 20–30 мас. %. Максимальное содержание воды в жидких кристаллах зависит от вида используемых масел. Наибольшая сольubilизационная емкость по воде была обнаружена для жидких кристаллов с маслом авокадо и эфирным маслом чайного дерева. Выявлено незначительное влияние вида масел на вязкость жидких кристаллов при низких скоростях сдвига (на примере комбинаций масла авокадо и оливкового масла с эфирными маслами чайного дерева, лаванды и эвкалипта). Методом диализа показано, что скорость высвобождения водорастворимого красителя Родамина С из образца жидких кристаллов с содержанием воды 30 мас. % примерно в 2 раза выше, чем из образца с содержанием воды 15 мас. %. Различие в скорости высвобождения красителя коррелирует с различием в вязкости изученных жидких кристаллов: при низких скоростях сдвига вязкость образца, содержащего 15 мас. % воды, примерно в 2 раза выше, чем для образца с 30 мас. % воды. За 5 ч диализа из образцов жидких кристаллов с 15 и 30 мас. % воды выделилось 1,3 % и 2,8 % красителя, соответственно. Это позволяет создавать на основе предложенных жидких кристаллов препараты с замедленным высвобождением лекарственных веществ, предназначенные для нанесения на кожу и слизистые оболочки.

DOI:

10.18083/LCAppl.2022.2.32

Для цитирования:

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.

*Адрес для переписки: natur_home@mail.ru

© Мурашова Н. М., Новикова А. А., 2022

Research Article

**LIQUID CRYSTALS AS DRUG CARRIERS
IN “LECITHIN – VEGETABLE OIL – ESSENTIAL OIL – WATER” SYSTEMS**

Nataliya M. Murashova*, Anastasiya A. Novikova

Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

ARTICLE INFO:

Article history:

Received 24 February 2022

Approved 21 March 2022

Accepted 25 March 2022

Key words:

lecithin,
lyotropic liquid crystals,
essential oil,
vegetable oil,
drug delivery

ABSTRACT

Lamellar liquid crystals, which contain low purity lecithin (phospholipid concentrate with 22 wt. % of lecithin), vegetable oil, essential oil and water, are proposed as drug carriers. On the example of compositions containing avocado oil, argan oil, wheat germ oil as well as tea tree, rosewood and lavender essential oils was shown that lamellar liquid crystals can be obtained with 20–30 wt. % of water in the studied systems. The maximum water content in liquid crystals depends on the type of oils used. The highest solubilization capacity for water was found for the liquid crystals with avocado oil and tea tree essential oil. An insignificant effect of the type of oils on the viscosity of liquid crystals at low shear rates was revealed (on the example of combinations of avocado oil and olive oil with essential oils of tea tree, lavender and eucalyptus). It has been shown by dialysis that the release rate of water-soluble dye Rhodamine C from the liquid crystalline sample with water content of 30 wt. % is approximately 2 times higher than from the sample with 15 wt. % of water. The difference in the release rate of the dye correlates with the difference in the viscosity of studied liquid crystals: at low shear rates, the viscosity of the sample containing 15 wt. % of water is about 2 times higher than for the sample with 30 wt. % of water. During 5 hours of dialysis, 1.3 % and 2.8 % of the dye were released from the liquid crystal samples with 15 and 30 wt. % of water, respectively. This fact makes it possible to create drugs with a sustained release of medicinal substances based on the proposed liquid crystals intended for application to skin and mucous membranes.

DOI:

10.18083/LCAppl.2022.2.32

For citation:

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.).

*Corresponding author: namur_home@mail.ru

© Murashova N. M., Novikova A. A., 2022

Введение

В медицине одной из актуальных задач является разработка носителей для адресной доставки лекарственных веществ. В качестве таких носителей можно применять самоорганизующиеся наноструктуры, образованные поверхностно-активными веществами, в том числе лиотропные жидкие кристаллы. Чаще всего лиотропные жидкие кристаллы предлагаются для трансдермального и перорального введения лекарственных веществ и для нанесения их на кожу и слизистые оболочки. Перспективными системами для создания лекарственных веществ являются жидкие кристаллы на основе липидов природного происхождения, например глицерилмоноолеата или лецитина [1, 2].

Лецитин – распространенный ПАВ природного происхождения, основной липидный компонент клеточных мембран. Кроме хорошо известных липосом, в качестве носителей для адресной доставки лекарственных веществ предлагаются такие наноструктуры лецитина, как лецитиновые органо-гели, построенные из обратных цилиндрических мицелл лецитина, обратные микроэмульсии в системах, содержащих лецитин и олеиновую кислоту, и лиотропные жидкие кристаллы в системах лецитин – масло – вода [3–5].

В тройных системах лецитин – масло – вода при комнатной температуре возможно формирование ламеллярной (L_α), обратной гексагональной (H_{II}) и других жидкокристаллических фаз. Наличие ненасыщенных углеводородных «хвостов» в молекуле лецитина и введение алканов с короткой цепью способствует формированию неламеллярных жидкокристаллических фаз [6, 7]. Для соевого лецитина при 25 °C в системе лецитин – циклогексан – вода определены области существования нескольких жидкокристаллических фаз – ламеллярной, обратной гексагональной, обратной анизотропной нематической и обратной кубической, а также сравнительно широкая область лецитиновых органо-гелей [8]. Для системы соевый лецитин – изооктан – вода показаны равновесия с участием обратной гексагональной фазы; для системы с деканом H_{II} фазы обнаружено не было, есть только широкая область ламеллярных жидких кристаллов [9]. В системе соевый лецитин – изопропилпальмитат – вода при 25 °C показаны области существования L_α и H_{II} фазы, а также область обратных мицелл (лецитиновых органо-гелей) [10]. В системе соевый лецитин –

диацилглицериды из подсолнечного масла – вода при 25 °C определены области существования обратной гексагональной и обратной кубической фазы и узкая область L_α фазы, находящаяся около оси лецитин – вода, а также относительно широкая (до 10 мас. % воды) область обратных мицелл [11].

Ламеллярные и гексагональные жидкие кристаллы лецитина могут служить носителями лекарственных веществ, прежде всего для трансдермальной доставки, а также для нанесения на слизистые оболочки. Лецитин, подобно другим ПАВ, способствует проникновению лекарственных веществ через кожу за счет взаимодействия с липидами рогового слоя эпидермиса [12].

В качестве примера ламеллярной фазы, предложенной в качестве носителя лекарственных веществ, можно привести жидкие кристаллы в системе лецитин – Tween 80 – изопропилмиристат – вода (при соотношении лецитин : Tween 80, равном 1:1) для доставки аскорбилпальмитата. Композиция, содержащая 1 мас. % аскорбилпальмитата, предназначена для нанесения на кожу [13]. Описаны ламеллярные жидкие кристаллы в системе лецитин – пропиленгликоль – вазелиновое масло – вода для доставки компонента антивозрастной косметики ацетилгексапептида-3 [14]. Было разработано ранозаживляющее средство на основе ламеллярных жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – белково-пептидный водный экстракт из иммунокомпетентных органов свиньи [15, 16]. В качестве примера обратной гексагональной фазы лецитина для доставки лекарственных веществ можно указать H_{II} фазу в системах лецитин – полиэтиленгликоль ПЭГ-400 – вода и лецитин – полиэтиленгликоль ПЭГ-400 – олеиновая кислота – вода. Эти жидкие кристаллы предлагались в качестве носителя природного флавоноида с антиоксидантной, антимикробной и противовоспалительной активностью дигидромирицетина [17]. Обратная гексагональная фаза в системе лецитин – пропиленгликоль – касторовое масло – вода была предложена в качестве носителя куркумина [18].

Таким образом, известен ряд примеров использования лиотропных жидких кристаллов лецитина как носителей водорастворимых (например, ацетилгексапептида-3) и маслорастворимых (например, куркумина) лекарственных веществ. Относительно небольшое количество публикаций, посвященных использованию жидких кристаллов

лецитина в качестве носителей лекарственных веществ, связано, возможно, с высокой стоимостью высокоочищенного лецитина. Концентрация лецитина в жидких кристаллах обычно составляет десятки мас. %, часто – более 50 мас. %; по цене такие жидкие кристаллы существенно проигрывают жидкокристаллическим носителям на основе более дешевых синтетических ПАВ. В связи с этим перспективным направлением представляется разработка жидкокристаллических носителей на основе коммерческих препаратов лецитина с невысокой степенью очистки (фосфолипидных концентратов).

Ранее нами была предложена жидкокристаллическая композиция для трансдермальной доставки биологически активных веществ, которая содержит фосфолипидный концентрат с содержанием лецитина 22 мас. %, воду и комбинацию растительного и эфирного масла, например комбинацию масла авокадо и эфирного масла чайного дерева. Такие жидкие кристаллы могут включать масло- и водорастворимые лекарственные вещества в концентрациях в единицы мас. % [5, 19]. Отметим, что эфирные масла и индивидуальные терпены и терпеноиды улучшают проникновение биологически активных веществ через кожу, они используются как энхансеры в составе трансдермальных терапевтических систем. Среди примеров эфирных масел и их компонентов, ускоряющих трансдермальный перенос биологически активных веществ, упоминаются масло чайного дерева, масло лаванды, а также лимонен, α -терпинеол, ментол, герианиол и другие [20, 21].

Целью работы является изучение влияния состава жидких кристаллов в системах лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода на их свойства как носителей лекарственных веществ.

Экспериментальная часть

Для получения жидких кристаллов использовали соевый лецитин «Мослецитин» (ООО «Витапром», Россия), который содержит 97 мас. % фосфолипидов, в том числе 22 мас. % фосфатидилхолина (лецитина). В составе жидких кристаллов использовали медицинское вазелиновое масло (ОАО «Казанская фармацевтическая фабрика», Россия), растительные и эфирные масла (ООО «Ботаника», Россия): масло авокадо (*Persea gratissima*), масло зародышей пшеницы (*Triticum vulgare*), масло арганы (*Argania spinosa*), масло чайного дерева (*Melaleuca alternifolia*), масло лаванды (*Lavandula*

latifolia), масло эвкалипта (*Eucalyptus globulus*) и масло розового дерева (*Aniba rosaeodora*), а также оливковое масло (*Olea europaea*). Дистиллированная вода была получена стандартным методом.

Для получения жидких кристаллов навеску лецитина смешивали с необходимым количеством растительного и эфирного масла и перемешивали в закрытом сосуде при 40 °С в течение 3–4 ч до получения гомогенной системы. К смеси добавляли расчетное количество дистиллированной воды. Образец выдерживали при температуре 40 °С при постоянном перемешивании в течение 2–3 ч, а затем оставляли на сутки для полной солюбилизации воды. Гомогенность образца и наличие ламеллярной жидкокристаллической структуры контролировали с помощью поляризационного оптического микроскопа «Axiostar plus» (Zeiss, Германия) при комнатной температуре.

Солюбилизационную емкость образцов жидких кристаллов по отношению к воде определяли путем внесения порций воды в образец с шагом 2 % от начальной массы образца. Солюбилизацию проводили при постоянном перемешивании при 25 °С. Гомогенность образцов контролировали с помощью поляризационного оптического микроскопа «Axiostar plus» (Zeiss, Германия). Границей области существования жидких кристаллов считали максимальное количество воды, при котором сохранялась гомогенная жидкокристаллическая структура.

Измерение динамической вязкости образцов жидких кристаллов проводили при помощи ротационного вискозиметра *Haake Viscotester iQ*, измерительное устройство типа «коаксиальные цилиндры» CC25 DIN/Ti. Измерения вязкости проводили при температуре 37 °С в диапазоне скоростей сдвига 0,01–10 с⁻¹ при возрастании скорости сдвига. Перед измерением образец термостатировали в течение 15 мин.

Для изучения кинетики высвобождения водорастворимых лекарственных веществ была использована модельная система с водорастворимым красителем Родамином С. Концентрация красителя в образцах составляла 0,2 мас. %. Навеску красителя вводили в готовые образцы жидких кристаллов, тщательно перемешивали и оставляли на сутки для полной солюбилизации. Для диализа применялась регенерированная целлюлозная трубчатая мембрана *Cellu-Sep* (MFPI, США) с размером пор 3,5 кДа. Размер диализного мешка составлял 4,6×5,0 см, масса образца, помещенного в диализный мешок, была равна 5,0 г, объем принимающей

среды – 500 мл. Принимающая среда – цитратный буферный раствор с $pH = 5,5$, что соответствует значению pH кожи.

Диализ проводили при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ и постоянном перемешивании принимающей среды с помощью магнитной мешалки IKA «RCT Basic» при 90 об/мин. Определение концентрации Родамина С в принимающем растворе проводилось с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США) при длине волны 553 нм.

Результаты и их обсуждение

В составе жидких кристаллов, предназначенных для применения в медицине и косметике, предпочтительно использовать гипоаллергенные масла, обладающие смягчающим, питательным, регенерирующим, антиоксидантным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием и имеющие приятный запах. Среди растительных масел такими свойствами обладают оливковое масло, масло авокадо, масло зародышей пшеницы, масло арганы, среди эфирных масел – масло чайного дерева, масло лаванды, масло эвкалипта и масло розового дерева. Поскольку масла, полученные из различных растительных источников, имеют разный химический состав, это может влиять на физико-химические свойства жидкокристаллической композиции, например на солюбилизационную емкость по воде и на вязкость.

Солюбилизационная емкость жидких кристаллов по воде позволяет понять, насколько высо-

кие концентрации водорастворимых лекарственных веществ можно будет ввести в состав композиции. Было изучено влияние различных растительных и эфирных масел на максимальное содержание воды в жидких кристаллах лецитина (солюбилизационную емкость). Данные по максимальному содержанию воды в образцах жидких кристаллов с различными маслами представлены в таблице. Согласно результатам поляризационной оптической микроскопии, все полученные образцы жидких кристаллов имели ламеллярную структуру. В качестве примера на рис. 1 представлена микрофотография одного из образцов.

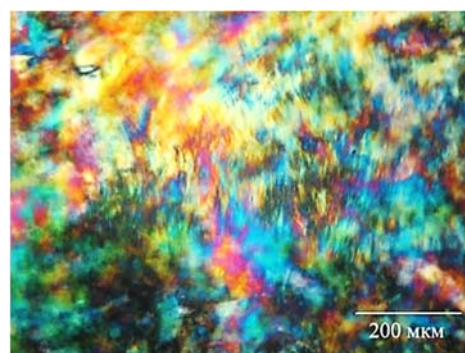


Рис. 1. Микрофотография образца, содержащего, мас. %: лецитин – 70, масло авокадо – 10, масло чайного дерева – 5, вода – 15.

$T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, скрещенные поляризаторы

Fig. 1. Microphotograph of a sample containing, wt. %: lecithin – 70, avocado oil – 10, tea tree oil – 5, water – 15.
 $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, crossed polarizers

Таблица. Максимальное содержание воды в жидких кристаллах с различными маслами при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Состав исходных (без воды) образцов, мас. %: лецитин – 70, растительное масло – 25, эфирное масло – 5

Table. Maximum water content in liquid crystals with various oils at $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$. The composition of the original (without water) samples, wt. %: lecithin – 70, vegetable oil – 25, essential oil – 5

№	Растительное масло	Эфирное масло	Максимальное содержание воды в жидких кристаллах, мас. %
1	Авокадо	Чайного дерева	31
2	Арганы	Чайного дерева	22
3	Зародышей пшеницы	Чайного дерева	27
4	Авокадо	Розового дерева	23
5	Авокадо	Лаванды	24

Согласно данным таблицы, в системах фосфолипидный концентрат – растительное масло – эфирное масло – вода можно получить жидкие кристаллы с содержанием воды 20–30 мас. %, но величина солюбилизационной емкости зависит от используемых

масел. Вероятно, монотерпеновые спирты, входящие в состав эфирных масел, могут встраиваться в слои молекул фосфолипидов и играть роль соПАВ, влияя на способность жидких кристаллов к солюбилизации воды. Наибольшая солюбилизационная

емкость по воде была обнаружена при сочетании в составе жидкокристаллической композиции масла авокадо и масла чайного дерева. Поэтому для большинства дальнейших экспериментов были использованы жидкие кристаллы в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода.

Было изучено влияние различных масел в составе жидкокристаллической композиции на ее вязкость. На рисунке 2 представлены зависимости вязкости от скорости сдвига, полученные при усреднении данных по трем образцам; все образцы при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ имели ламеллярную структуру.

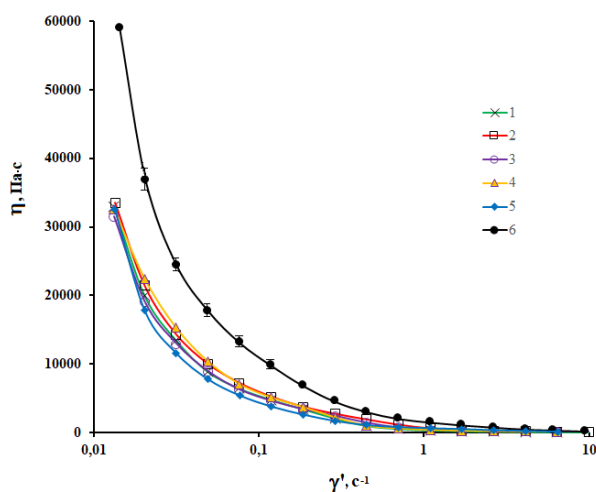


Рис. 2. Зависимости вязкости от скорости сдвига для жидких кристаллов (среднее по трем экспериментам), содержащих различные растительные и эфирные масла: 1 – масло авокадо и масло эвкалипта, 2 – масло авокадо и масло чайного дерева, 3 – оливковое масло и масло чайного дерева, 4 – оливковое масло и масло эвкалипта, 5 – масло авокадо и масло лаванды, 6 – вазелиновое масло и масло лаванды. Состав образцов, мас. %: лецитин – 57,7, растительное (или вазелиновое) масло – 8,2, эфирное масло – 4,1, вода – 30. $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$

Fig. 2. Viscosity versus shear rate for liquid crystals (average over three experiments) containing various vegetable and essential oils: 1 – avocado oil and eucalyptus oil, 2 – avocado oil and tea tree oil, 3 – olive oil and tea tree oil, 4 – olive oil and eucalyptus oil, 5 – avocado oil and lavender oil, 6 – vaseline oil and lavender oil. Composition of the samples, wt. %: lecithin – 57.7, vegetable (or vaseline) oil – 8.2, essential oil – 4.1, water – 30. $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$

При низких скоростях сдвига (от 0,01 до 10 c^{-1}) вязкость образцов жидких кристаллов, содержащих комбинации масла авокадо и оливкового масла с эфирными маслами чайного дерева, лаванды и эв-

калипта (рис. 2, кривые 1–5), незначительно зависит от вида использованных масел. Для сравнения, вязкость образца, содержащего вазелиновое масло и масло лаванды (рис. 2, кривая 6), примерно в 2 раза превышала вязкость образцов, содержащих растительные масла. Отметим, что вязкость использованных растительных масел и вазелинового масла различаются незначительно. При температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ для масла авокадо, оливкового масла и вазелинового масла величины вязкости были 35,1, 40,1 и 43,4 мПа·с соответственно. Существенная разница в вязкости образцов жидких кристаллов, содержащих растительные масла и вазелиновое масло, объясняется, вероятно, различной химической природой этих масел: растительные масла представляют собой триглицериды жирных кислот, а вазелиновое масло – смесь предельных углеводов с числом углеродных атомов 10–15.

Таким образом, существенного влияния вида растительных масел, имеющих близкие значения вязкости, а также вида эфирных масел на вязкость жидких кристаллов на основе лецитина выявлено не было.

Была изучена кинетика высвобождения водорастворимых лекарственных веществ из разработанных жидких кристаллов с помощью следующей модельной системы: перенос водорастворимого красителя Родамина С из образцов, помещенных в диализный мешок, в цитратный буферный раствор с $\text{pH} = 5,5$ (соответствует значению pH кожи) при $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Концентрация красителя в образцах составляла 0,2 мас. %. Данные усреднялись по трем образцам. Сходная модельная система использовалась при изучении кинетики высвобождения водорастворимых веществ из обратной микроэмульсии лецитина [5].

В ламеллярных жидких кристаллах молекулы водорастворимых веществ будут двигаться по прослойкам воды, находящимся между бислоями лецитина. Чем ниже содержание воды в жидких кристаллах, тем уже будут водные каналы, по которым может двигаться молекула водорастворимого красителя, тем ниже будет скорость ее передвижения. Таким образом, скорость высвобождения водорастворимых веществ должна зависеть от содержания воды в образце жидких кристаллов. Представляло интерес выяснить, насколько сильно влияет концентрация воды на скорость высвобождения красителя. Изученные образцы имели одинаковый состав масляной фазы, но отличались содержанием воды.

Составы образцов были следующие, мас. %:

- 1) лецитин – 70, масло авокадо – 10, масло чайного дерева – 5, водный раствор красителя – 15;
- 2) лецитин – 57,7, масло авокадо – 8,2, масло чайного дерева – 4,1, водный раствор красителя – 30.

Согласно данным поляризационной оптической микроскопии, оба образца представляли собой ламеллярные жидкие кристаллы.

На рисунке 3 представлены зависимости количества выделившегося красителя (в % от его исходного содержания в образце) от времени диализа для образцов жидких кристаллов с разной концентрацией воды. По данным поляризационной микроскопии, через 5 ч после начала диализа оба образца сохраняли ламеллярную жидкокристаллическую структуру.

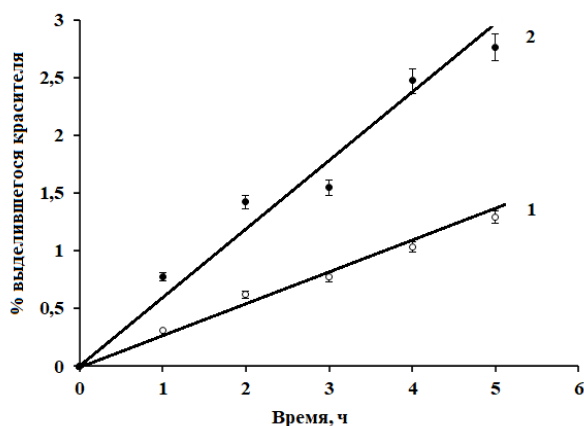


Рис. 3. Зависимости количества выделившегося Родамина С от времени диализа (среднее по трем экспериментам) для образцов жидких кристаллов с различной концентрацией воды:

1 – 15 мас. %, 2 – 30 мас. %. $T = 37^\circ\text{C}$

Fig. 3. Dependences of the amount of released Rhodamine C on the dialysis time (average over three experiments) for liquid crystal samples with different water concentrations: 1 – 15 wt. %, 2 – 30 wt. %. $T = 37^\circ\text{C}$

Полученные участки кинетических кривых высвобождения красителя имеют линейный характер. Это позволяет рассчитать скорость переноса вещества из эмульсии, микроэмульсии и жидких кристаллов в принимающий водный раствор по формуле:

$$V = m/(t \times S), \quad (1)$$

где m – масса выделившегося вещества, t – промежуток времени, S – площадь поверхности, через который идет диализ.

Скорость переноса красителя из образцов жидких кристаллов составила:

- для образца № 1 (содержит 15 мас. % воды) – $5,6 \cdot 10^{-3} \text{ г}/(\text{м}^2 \cdot \text{ч})$,
- для образца № 2 (содержит 30 мас. % воды) – $13,5 \cdot 10^{-3} \text{ г}/(\text{м}^2 \cdot \text{ч})$.

Таким образом, скорость высвобождения водорастворимого красителя Родамина С из образцов жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода существенно зависит от концентрации воды: для образца с содержанием воды 30 мас. % она примерно в 2 раза выше, чем для образца с содержанием воды 15 мас. %. Это дает возможность увеличивать или уменьшать скорость высвобождения водорастворимых лекарственных веществ за счет изменения состава жидкокристаллического носителя.

За 5 часов диализа из образца жидких кристаллов с содержанием воды 15 мас. % выделилось 1,3 мас. % красителя, из образца, где было 30 мас. % воды, – 2,8 мас. %. При времени эксперимента 24 ч из образца с содержанием воды 15 мас. % высвобождалось 8,0 мас. % Родамина С, из образца с содержанием воды 30 мас. % – 16,1 мас. %, при этом отмечалось заметное проникновение водной фазы в образец и увеличение его объема.

Низкая скорость высвобождения веществ характерна для жидкокристаллических носителей, это дает возможность создавать препараты с пролонгированным действием. Например, из ламеллярных жидких кристаллов в системе лецитин – триолеат глицерина – вода за 6 ч выделилось примерно 2 % лизоцима [22]. Из обратной гексагональной жидкокристаллической фазы в системе лецитин – пропиленгликоль – касторовое масло – вода за 5 ч диализа выделилось примерно 10 % куркумина [18]. За 50 ч диализа из кубических жидких кристаллов в системе лецитин – токоферол ацетат – вода выделилось примерно 5 % кофеина, а из гексагональных ЖК в той же системе – примерно 10 %, из ламеллярных жидких кристаллов в системе лецитин – вода и гексагональных в системе лецитин – лимонен – вода высвобождалось примерно 30 % кофеина [23].

Для жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода разница в скорости высвобождения красителя коррелирует с разницей в вязкости. В диапазоне скоростей сдвига $0,01\text{--}10\text{ с}^{-1}$ вязкость образца жидких кристаллов, содержащего 15 мас. % воды, примерно в 2 раза выше, чем для образца с 30 мас. % воды (рис. 4).

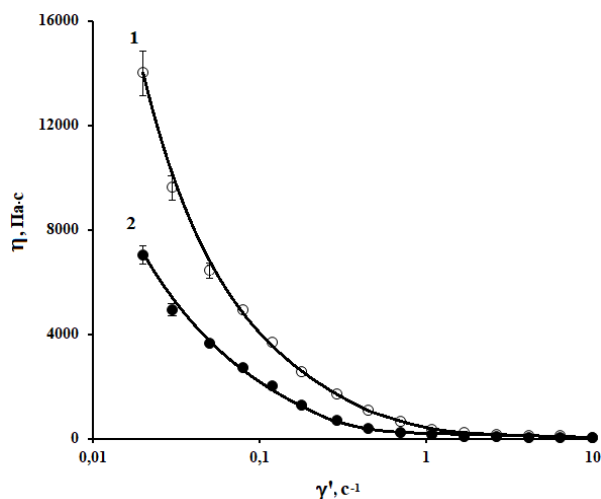


Рис. 4. Зависимости вязкости от скорости сдвига для жидких кристаллов (среднее по трем экспериментам) с различной концентрацией воды: 1 – 15 мас. %, 2 – 30 мас. %. $T = 37\text{ °C}$

Fig. 4. Viscosity versus shear rate (average over three experiments) for liquid crystals with different water contents: 1 – 15 wt. %, 2 – 30 wt. %.

Полученные данные позволяют предлагать составы жидких кристаллов в системах лецитин – растительное масло – эфирное масло – вода, имеющих различную вязкость, и соответственно, различную скорость высвобождения водорастворимых лекарственных веществ.

Выводы

Предложено использовать в качестве носителей лекарственных веществ ламеллярные жидкие кристаллы, которые содержат лецитин с низкой степенью очистки (фосфолипидный концентрат с содержанием лецитина 22 мас. %), растительное масло, эфирное масло и воду. На примере композиций, содержащих масло авокадо, масло арганы, масло зародышей пшеницы и эфирные масла чай-

ного дерева, розового дерева и лаванды, показано, что в изученных системах можно получить ламеллярные жидкие кристаллы с содержанием воды 20–30 мас. %. Максимальное содержание воды в жидких кристаллах зависит от вида используемых растительных и эфирных масел. Выявлено незначительное влияние вида масел (на примере комбинаций масла авокадо и оливкового масла с эфирными маслами чайного дерева, лаванды и эвкалипта) на вязкость жидких кристаллов при низких скоростях сдвига. Скорость высвобождения водорастворимого красителя Родамина С из образца жидких кристаллов в системе лецитин – масло авокадо – масло чайного дерева – вода с содержанием воды 30 мас. % примерно в 2 раза выше, чем из образца с содержанием воды 15 мас. %. Для изученных жидких кристаллов разница в скорости высвобождения красителя коррелирует с разницей в вязкости: при низких скоростях сдвига вязкость образца, содержащего 15 мас. % воды, примерно в 2 раза выше, чем для образца с 30 мас. % воды. За 5 ч диализа из изученных образцов жидких кристаллов выделилось 1,3 мас. % и 2,8 мас. % красителя, что позволяет создавать на их основе препараты с замедленным высвобождением лекарственных веществ.

Разработанные жидкие кристаллы в системах лецитин (фосфолипидный концентрат) – жирное растительное масло – эфирное масло – вода могут служить основой для медицинских средств с пролонгированным действием, предназначенных для нанесения на кожу и слизистые оболочки.

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 (12 p.). DOI: 10.1016/j.molliq.2020.113771.
3. Мурашова Н. М., Юртов Е. В. Лецитиновые органогели как перспективные функциональные наноматериалы // *Росс. нанотех.* 2015. Т. 10, № 7–8. С. 5–14. [Murashova N.M., Yurtov E.V. Lecithin organogels as prospective functional nanomaterial. *Nanotechnologies in Russia*, 2015, **10** (7–8), 511–522. DOI: 10.1134/S199507801504014X].

4. Murashova N.M., Prokopova L.A., Trofimova E.S., Yurtov E.V. Effects of oleic acid and phospholipids on the formation of lecithin organogel and microemulsion. *J. Surfact. Deterg.*, 2018, **21** (5), 635–645. DOI: 10.1002/jsde.12170.
5. 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. *Nanotechnologies in Russia*, 2019, **14** (1–2), 68–73. DOI: 10.1134/S1995078019010075].
6. Sjolund M., Lindblom G., Rilfors L., Arvidson G. Hydrophobic molecules in lecithin-water systems. 1. Formation of reversed hexagonal phases at high and low water contents. *Biophys. J.*, 1987, **52** (2), 145–153. DOI: 10.1016/S0006-3495(87)83202-2.
7. Sjolund M., Rilfors L., Lindblom G. Reversed hexagonal phase formation in lecithin-alkane-water systems with different acyl chain unsaturation and alkane length. *Biochem. J.*, 1989, **28** (3), 1323–1329. DOI: 10.1021/bi00429a057.
8. 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.
9. Angelico R., Ceglie A., Colafemmina G., Delfine 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.
10. 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.
11. Oradd G., Lindblom G., Fontell K., Ljusberg-Wahren H. Phase diagram of soybean phosphatidylcholine-diacylglycerol-water studied by X-ray diffraction and ^{31}P - 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.
12. 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. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*, 2016, **18** (2), 152–162 (in Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-152-162].
13. 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.
14. Саутина Н. В., Мифтахова Э. М., Силахина К. В., Галяметдинов Ю. Г. Высвобождение ацетилгексапептида-3 с применением жидкокристаллической системы на основе лецитина // *Изв. вузов. Хим. и хим. технол.*, 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. Khim. i khim. tekhnol.*, 2019, **62** (5), 24–30 (in Russ.). DOI: 10.6060/ivkkt.20196205.5772].
15. 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 // *Биофарм. журн.* 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. *Russ. J. Biopharm.*, 2019, **11** (5), 19–23 (in Russ.)].
16. 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.
17. Li X., Li Y., Wang Z. Structural properties of lecithin based reverse hexagonal (HII) liquid crystals and in vitro release of dihydromyricetin. *J. Dispers. Sci. Technol.*, 2018, **39** (10), 1476–1484. DOI: 10.1080/01932691.2017.1417134.
18. 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 Surf. A. Physicochem. Eng. Asp.*, 2018, **539**, 124–131. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2017.11.071.
19. Патент на изобретение 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. [Russian patent № 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: patent authors (in Russ.)].
20. Herman A., Herman A.P. Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: a review. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2014, **67** (4), 473–485. DOI: 10.1111/jphp.12334.

21. Chen J., Jiang Q., Chai Y.-P., Zhai H., Peng P., Yang X.-X. Natural Terpenes as Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Molecules*, 2016, **21** (12), 1709 (22 p.). DOI: 10.3390/molecules21121709.
22. 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 Surf. B: Biointerfaces*, 2018, **168**, 35–42. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.03.002.
23. Martiel I., Baumann N., Vallooran J.J., Bergfreund J., Sagalowicz L., Mezzenga R. Oil and drug control the release rate from lyotropic liquid crystal. *J. Control. Release*, 2015, **204**, 78–84. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.02.034.

Вклад авторов:

¹Мурашова Н. М. – разработка концепции научной работы, написание текста статьи.

²Новикова А. А. – проведение исследований, подготовка иллюстраций.

Contribution of the authors:

¹Murashova N. M. – development of the concept of scientific work, writing the text of the article.

²Novikova A. A. – conducting research, preparing illustrations.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

¹<https://orcid.org/0000-0003-1284-5302>

²ORCID ID – отсутствует

Поступила 24.02.2022, одобрена 21.03.2022, принята 25.03.2022
Received 24.02.2022, approved 21.03.2022, accepted 25.03.2022