

УДК 544.016, 543.421/424, 543.442.2

*Н. М. Селиванова*<sup>1</sup>, *А. Т. Губайдуллин*<sup>2</sup>, *Ю. Г. Галяметдинов*<sup>1</sup>

**ЛИОТРОПНЫЕ МЕЗОФАЗЫ НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРА ХИТОЗАНА,  
УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И НЕИОННЫХ ПАВ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ  
БИОАКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ**

<sup>1</sup>Казанский национальный исследовательский технологический университет,  
ул. К. Маркса, 68, 420015 Казань, Россия. E-mail: [natsel@mail.ru](mailto:natsel@mail.ru)

<sup>2</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное  
подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный  
исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»,  
ул. Арбузова, 8, 420088 Казань, Россия

*Синтезированы новые самоорганизующиеся системы на основе биополимера хитозана, уксусной кислоты и неионных поверхностно-активных веществ. Методом поляризационной оптической микроскопии исследованы их жидкокристаллические свойства. Построены фазовые диаграммы состояния, установлены концентрационные и температурные диапазоны существования лиомезофаз. Проведена оценка реологических свойств мезофаз с различной надмолекулярной организацией. Исследовано высвобождение *in vitro* родамина 6G из синтезированных систем с использованием в качестве трансмембранной модели пассивной диффузии диффузионной ячейки Франца. Анализ кинетики массопереноса показал, что предложенные лиотропные системы имеют большой потенциал как системы доставки биоактивных субстанций.*

**Ключевые слова:** *лиотропные жидкие кристаллы, хитозан, уксусная кислота, системы доставки, высвобождение, родамин.*

DOI: 10.18083/LCAppl.2018.3.6

*N. M. Selivanova*<sup>1</sup>, *A. T. Gubaidullin*<sup>2</sup>, *Yu. G. Galyametdinov*<sup>1</sup>

**LYOTROPIC MESOPHASES BASED ON CHITOSANE BIOPOLYMER, ACETIC ACID  
AND NON-IONIC SURFACTANTS, AS DELIVERY SYSTEMS OF BIOACTIVE SUBSTANCES**

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

<sup>2</sup>Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of RAS,  
8 Arbuzov St., Kazan, 420088, Russia. E-mail: [natsel@mail.ru](mailto:natsel@mail.ru)

*New self-organizing systems based on the chitosan biopolymer, acetic acid and non-ionic surfactants have been synthesized. Their liquid crystalline properties were studied by polarizing optical microscopy. Phase diagrams of the systems were constructed. The concentration and temperature ranges of lyomesophases were established. The rheological properties of mesophases with different supramolecular organization were estimated. In vitro release of rhodamine 6G from the synthesized systems was investigated using the Franz diffusion cell as a transmembrane model of passive diffusion. Analysis of mass transfer kinetics has shown that the proposed lyotropic systems have a great potential as delivery systems for bioactive substances.*

**Key words:** *lyotropic liquid crystals, chitosan, acetic acid, delivery systems, release, rhodamine.*

## Введение

На сегодняшний день актуальной проблемой в сфере фармакологии и биомедицины является разработка систем направленной доставки биоактивных субстанций. Большое количество физиологически активных веществ, имеющих высокий терапевтический потенциал – обладающих биохимический и фармакологической активностью, не становится лекарственными препаратами. Это обусловлено нежелательными побочными эффектами, а также проблемами, связанными с проникновением в клетки и слабой фиксацией в тканях, подвергаемых терапевтическому воздействию [1]. Решением данной проблемы является разработка наночастиц для доставки лекарственных препаратов. Исследования показывают, что препараты, загруженные в мицеллы, везикулы, липосомы, полимерные микрогели, позволяют предохранить их от нежелательных воздействий организма (экстремальных значений pH или ферментов), а также снижают побочные эффекты и обеспечивают накопление препарата в пораженной области [2].

Лиотропные жидкие кристаллы (ЛЖК) представляются альтернативными транспортными системами. Структурное подобие лиомезофаз мембранным системам позволяет рассматривать ЛЖК в качестве моделей биообъектов для интерпретации молекулярной структуры и функций различных клеточных органелл, тканей и органов. Благодаря своим уникальным свойствам и строению ЛЖК обладают широкими пределами инкапсулирования и способны к переносу как гидрофобных, так и гидрофильных биоактивных компонентов, что делает их особо интересными в качестве средств доставки [3–5]. Большое число химических веществ, обладающих анизотропией геометрии, способны к проявлению мезоморфных свойств в водных средах. В этом плане представляет интерес поиск биосовместимых систем, проявляющих лиотропный мезоморфизм, для создания новых систем направленной доставки.

На сегодняшний день биополимер – хитозан находит широкое применение в биомедицине и фармакологии [6–8]. Хитозан является полисахаридом, макромолекулы которого состоят из звеньев N-ацетил-β-D-глюкозамина. Он обладает комплексом уникальных свойств, таких как биосовместимость и биодegradуемость. Следует отметить, что продукты его разложения являются нетоксичными, неиммуногенными и неканцерогенными, что делает хитозан актуальным объектом для

вышеупомянутых применений. В работе [9] было показано, что растворы хитозана в муравьиной, уксусной и хлоруксусной кислотах при определенных концентрациях проявляют холестерическую мезофазу. Авторы считают, что таким образом хитозан может имитировать структуру коллагена как основного компонента внеклеточной матрицы в соединительных тканях. Однако холестерическое упорядочение в растворах данных кислот проявляется локально, формируя только мезофазные домены в объеме изотропной жидкости. Для улучшения свойств и придания новой функциональности в раствор хитозана вводят различные добавки, такие как полиэтиленоксид или ПАВ [10]. Ранее в наших работах были исследованы процессы самоорганизации в растворах и мезофазах систем на основе неионных сурфактантов [11–13].

Целью данной работы являлось создание биосовместимых систем на основе хитозана, уксусной кислоты и неионных сурфактантов, обладающих жидкокристаллическими свойствами. Для оценки возможности применения полученных мезофаз в качестве систем доставки лекарственных препаратов исследовано высвобождение флуорофора родамина 6G. Релизинг из синтезированных ЖК-систем оценивали фотометрически, используя в качестве трансмембранной модели пассивной диффузии диффузионную ячейку Франца.

## Эксперимент

Реактивы, используемые в работе: монододециловый эфир тетраэтиленгликоля  $C_{12}H_{25}O(CH_2CH_2O)_4H$  ( $C_{12}EO_4$ ), монододециловый эфир декаэтиленгликоля  $C_{12}H_{25}O(CH_2CH_2O)_{10}H$  ( $C_{12}EO_{10}$ ), хитозан (*Chit*), степень деацетилирования 75–85 %, родамин 6G, уксусная кислота (AA) являлись продуктами фирмы «Aldrich» и использовались без дополнительной обработки. Структурная формула хитозана представлена на рис. 1.

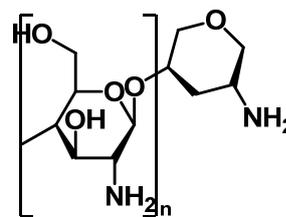


Рис. 1. Структурная формула хитозана

Fig. 1. Structural formula of chitosane

В работе использовали 2 % раствор хитозана в 0,7 % уксусной кислоте. Для приготовления растворов использовали бидистиллированную воду. Перед экспериментами растворы фильтровали через нейлоновый мембранный фильтр «*Millipore*» с размером пор 450 нм.

Для получения лиотропных жидкокристаллических систем  $C_{12}EO_m/Chit/AA$  различного состава к расчетной навеске раствора хитозана в уксусной кислоте добавляли расчетное количество ПАВ. Системы термостатировали в течение 24 ч при 40 °С. Исследования ЖК-свойств проводили через 2 недели после приготовления.

Для получения систем с флуорофором в навеску образца  $C_{12}EO_m/Chit/AA$  добавляли водный раствор родамина ( $C = 10^{-6}$  моль/л) в массовом соотношении 1:2. Систему перемешивали на вибрационной мешалке в течение 2 ч при комнатной температуре.

Жидкокристаллические свойства систем исследовались с помощью метода поляризационной оптической микроскопии (ПОМ) на поляризационном оптическом микроскопе *Olympus BX51* с высокоточной нагревательной системой *Linkam*. Для определения температур фазового перехода проводили нагревание образцов со скоростью 5 °С/мин. Температуры перехода мезофаза – изотропная жидкость регистрировали с точностью  $\pm 2$  %.

Вискозиметрические измерения ЛЖК-систем проводились на ротационном вискозиметре *Brookfield DV-II+Pro* с измерительной системой конус/плита, угол конуса 0,8 град, радиус конуса 2,4 см. Эксперименты проводились при температуре 25 °С. Вязкость раствора хитозана в уксусной кислоте определяли на вибрационном вискозиметре *SV-10* фирмы *A&D Company Ltd*, Япония.

Микроструктура систем исследовалась методом сканирующей электронной микроскопии на микроскопе *TM-1000 Tabletop Microscope* фирмы *Hitachi*.

Спектры поглощения регистрировали на сканирующем двухлучевом спектрофотометре *Lambda 35* фирмы *Perkin Elmer*. Для измерений использовались кварцевые кюветы толщиной 1 см.

Массоперенос флуорофора из исследуемых образцов ЛЖК-систем изучали, используя диффузионную ячейку Франца. Диффузионная ячейка состоит из донорной и акцепторной частей, разделенных мембраной, через которую диффундирует биоактивная субстанция в приемную среду. Акцепторная часть имеет отвод для отбора пробы, проводи-

мой через фиксированные промежутки времени. На мембрану в донорную часть ячейки помещали образец ЛЖК с флуорофором, в акцепторную часть – приемную среду бидистиллированную воду и магнитную мешалку. В качестве мембраны использовался мембранный фильтр *MF-Millipore* фирмы *StarLab Scientific* из биологически инертного политетрафторэтилена, размер пор 0,45 мкм, диаметр мембраны 13 мм.

Концентрацию биоактивной субстанции в приемной среде оценивали спектрофотометрически на сканирующем двухлучевом спектрофотометре *Lambda 35* фирмы *Perkin Elmer Instrumental*. Пробу объемом 3 см<sup>3</sup> отбирали и переносили в спектрофотометрическую кювету, а после измерения сразу возвращали в акцепторную часть ячейки Франца.

Концентрацию флуорофора  $C$  рассчитывали на основе закона Бугера – Ламберта – Бера:

$$C = A_{\max} / \varepsilon l, \quad (1)$$

где  $A$  – оптическая плотность при  $\lambda_{\max}$ ,  $\varepsilon$  – молярный коэффициент экстинкции,  $l$  – толщина ячейки.

Количество вещества  $Q$ , протиффундировавшее через единицу площади поверхности мембраны за время  $t$ , рассчитывали по формуле:

$$Q = C \cdot V / S_0, \quad (2)$$

где  $C$  – экспериментально определенная концентрация флуорофора,  $V$  – объем приемной среды (6 см<sup>3</sup>),  $S_0$  – площадь, через которую идет диффузия, равная площади отверстия ячейки Франца (0,64 см<sup>2</sup>).

## Результаты и их обсуждение

### Фазовое поведение и структура систем $C_{12}EO_m/Chit/AA$

При исследовании образцов систем  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  и  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  в поляризованном свете наблюдались текстуры, представленные на рис. 2.

Для всех исследованных систем  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  при варьировании количества неионного ПАВ и раствора хитозана в поляризованном свете наблюдалась текстура Мальтийский крест (рис. 2, *a*), характерная для ламеллярной надмолекулярной организации. В системах на основе монодецилового эфира декаэтиленгликоля  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  отмечалась веерная текстура (рис. 2, *б*), свойственная гексагональной мезофазе. На основе данных ПОМ были построены фазовые диаграммы состояния, представленные на рис. 3.

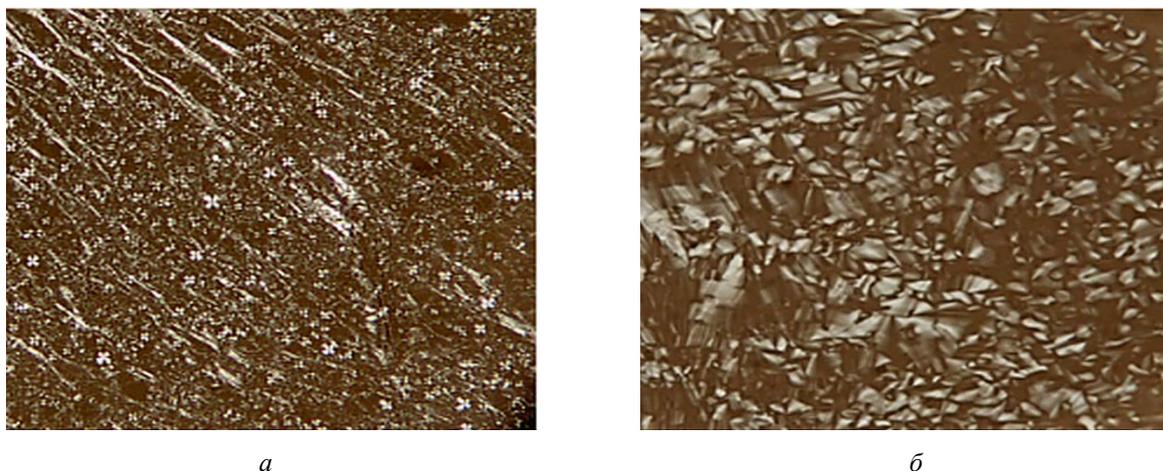


Рис. 2. Микрофотографии образцов систем: *a* – C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>/Chit/AA (60/40 мас. %), *б* – C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>/Chit/AA (60/40 мас. %). Поляризаторы скрещены, ×100

Fig. 2. Microphotographs of the systems: *a* – C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>/Chit/AA (60/40 wt. %), *b* – C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>/Chit/AA (60/40 wt. %). The polarizers are crossed, × 100

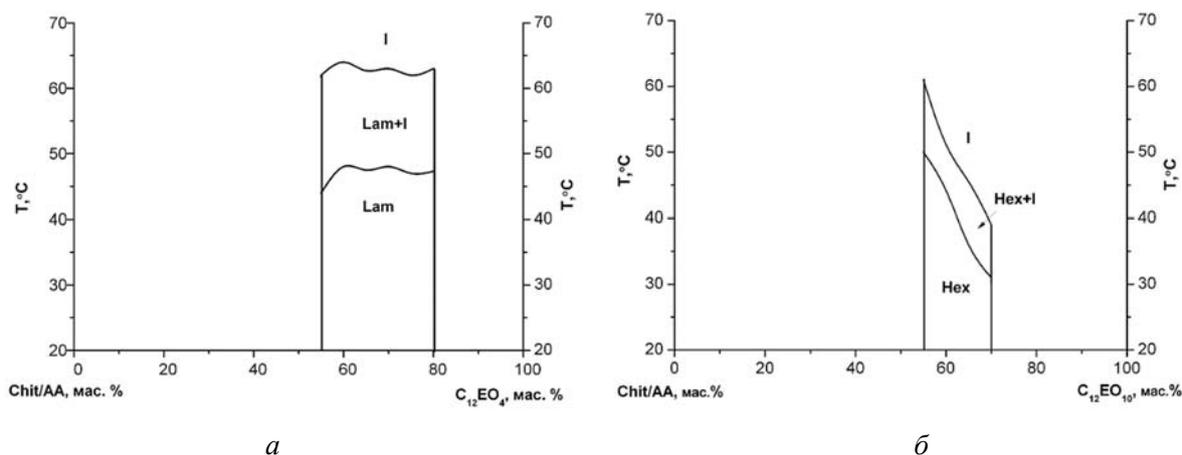


Рис. 3. Фазовые диаграммы систем C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>/Chit/AA (*a*) и C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>/Chit/AA (*б*)

Fig. 3. Phase diagrams of the systems: C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>/Chit/AA (*a*) and C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>/Chit/AA (*b*)

Анализ фазового поведения образцов систем C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>/Chit/AA показал, что в области концентраций 55–80 мас. % C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub> формируется ламеллярная мезофаза. Данные системы характеризуются достаточно широким интервалом существования двухфазной области «ламеллярная мезофаза – изотропная жидкость», составляющим 15–18 °С. Независимо от концентрации компонентов система имеет одинаковую температуру фазового перехода в изотропную жидкость ~ 62–64 °С.

Для системы C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>/Chit/AA область существования гексагональной мезофазы лежит в концентрационных пределах 55–70 мас. % C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>. С увеличением содержания сурфактанта снижается температура фазового перехода в изотропную жидкость. Так, для системы C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>/Chit/AA состава 70/30 мас. % T<sub>ф.п.</sub> = 39 °С. В сравнении с системой C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>/Chit/AA для исследуемой гексагональной мезофазы характерен более узкий температурный интервал существования двухфазной области ~5–11 °С.

Для изучения микроструктуры образцов ЛЖК-систем  $C_{12}EO_m/Chit/AA$  был использован метод сканирующей электронной микроскопии.

На рис. 4 представлены микрофотографии образцов систем  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  и  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  состава 60/40 мас. %.

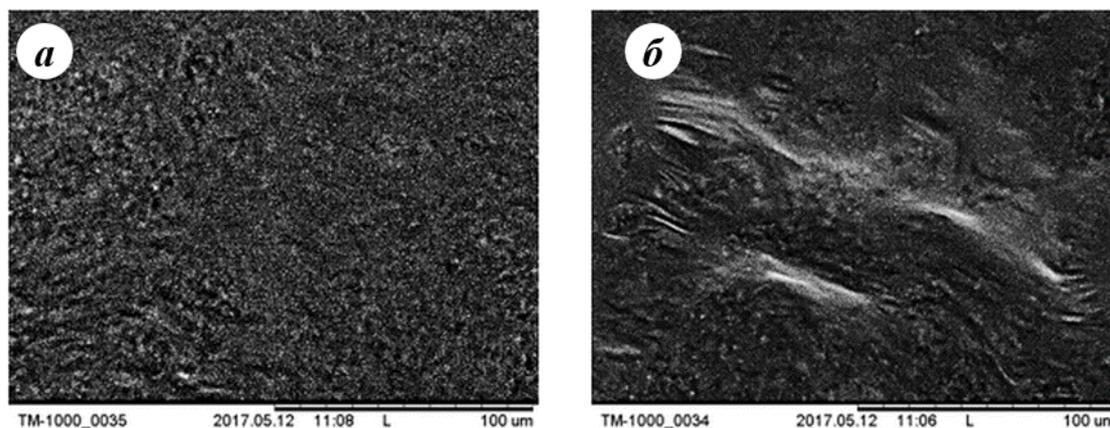


Рис. 4. Микрофотографии образцов систем  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  (а) и  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  (б), увеличение в 800 раз

Fig. 4. Microphotographs of the systems:  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  (a) and  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  (b), (magnification  $\times 800$ )

Как следует из данных СЭМ, образец системы  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  (рис. 4, а) имеет достаточно структурированную структуру, где прослеживаются «червеобразные» домены слоевой структуры, формируемой биополимером. Присутствие хитозана изменяет морфологию всей поверхности системы. Микроструктура образца  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  (рис. 4, б) менее выражена. Видимо, это связано с изменением структуры образца при вакуумировании в камере микроскопа. Однако отчетливо видно сходство структуры поверхности независимо от типа мезофазы.

#### Реологические свойства систем $C_{12}EO_m/Chit/AA$

Важной характеристикой транспортных систем доставки является их вязкость. Варьируя вязкость систем, можно управлять релизингом биоактивной субстанции. Так, системы с высокой вязкостью могут использоваться для задержки высвобождения растворимых в воде лекарств. Низкая вязкость чаще всего служит препятствием для трансдермального применения, но в то же время может увеличить высвобождение препарата.

В настоящее время общепринятым является установленный факт, что при контролируемом высвобождении лекарственных средств из полимерных систем доминируют диффузионные процессы через набухший слой геля. Так, высокая вязкость приводит к понижению скорости высвобождения лекарства.

Растворы хитозана характеризуются нестабильностью реологических свойств во времени [14, 15], это сильно затрудняет реологические исследования. А отсутствие единого мнения о причинах нестабильности вискозиметрических свойств хитозана осложняет интерпретацию экспериментальных данных и поиск условий стабилизации систем. В связи с этим актуально исследовать физико-химические свойства самоорганизующихся систем на основе хитозана.

Для оценки значения вязкости систем  $C_{12}EO_m/Chit/AA$  были проведены реологические исследования. На рис. 5 представлены зависимости вязкости систем от скорости сдвига.

Анализ изменения динамической вязкости от скорости сдвига показал, что данные системы являются неньютоновскими жидкостями, для которых характерно падение вязкости во всем диапазоне скорости сдвига. Следует отметить, что значения вязкости имеют близкие значения независимо от типа формируемой лиомезофазы. Используемый в работе 2 % раствор хитозана в 0,7 мас. % уксусной кислоте имеет значение вязкости 154 сПз. Таким образом, при добавлении в раствор Chit/AA неионных ПАВ происходит значительное повышение вязкости. Высокая вязкость трехкомпонентных систем  $C_{12}EO_m/Chit/AA$  обусловлена наличием жидкокристаллической структуры.

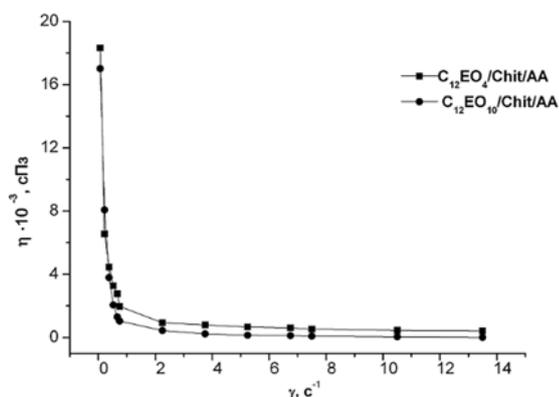
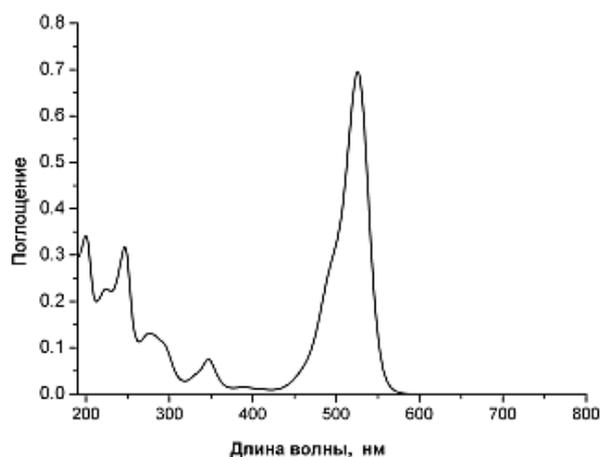
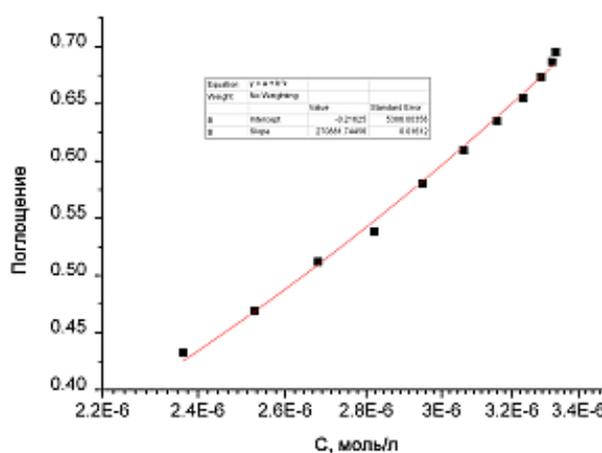


Рис. 5. Реологические кривые образцов систем  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  и  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  состава 60/40 мас. %

Fig. 5. Rheological curves of the systems  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  and  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  (60/40 wt. %)



а



б

Рис. 6. Спектр поглощения (а) и концентрационная зависимость (б) родамина 6G

Fig. 6. Absorption spectrum (a) and concentration dependence (b) of rhodamine 6G

На рисунке 7 представлены спектры поглощения родамина 6G из трехкомпонентной системы  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  состава 60/40 мас. % в различные промежутки времени отбора пробы из акцепторной части ячейки Франца.

На основе полученных спектров с использованием уравнений 1 и 2 были получены значения количества родамина ( $Q$ ), диффундировавшие

#### Определение массопереноса из ЛЖК-систем

Системы доставки биоактивных субстанций с контролируемым релизингом являются передовыми методами транспортировки фармацевтических соединений. Для изучения высвобождения *in vitro* из исследуемых мезофаз использовалась трансмембранная модель пассивной диффузии. Релизинг из синтезированных систем оценивался фотометрически. Родамин 6G был использован в качестве флуоресцентной метки для анализа высвобождения из ЛЖК-систем. Выбор родамина 6G был обусловлен его высоким квантовым выходом, поглощением и излучением в видимом диапазоне 500–600 нм. Спектр поглощения флуорофора представлен на рис. 6, а.

Молярный коэффициент поглощения был найден графическим методом (рис. 6, б), его значение составило  $\epsilon = 270882 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ .

через единицу площади поверхности мембраны за время  $t$ . Кинетические зависимости высвобождения родамина из ламеллярной и гексагональной мезофаз представлены на рис. 8.

Как следует из анализа кинетической кривой (рис. 8, а), полное высвобождение флуорофора из ламеллярной мезофазы  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  состава 60/40 мас. % происходит за 180 мин.

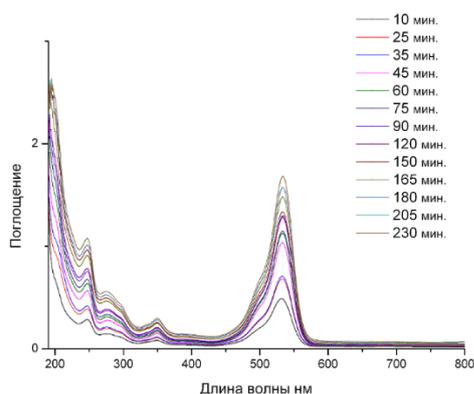


Рис. 7. Спектры поглощения родамина 6G, выделенного из системы  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  в зависимости от времени отбора пробы

Fig. 7. Absorption spectra of rhodamine 6G isolated from the  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  system depending on the sampling time

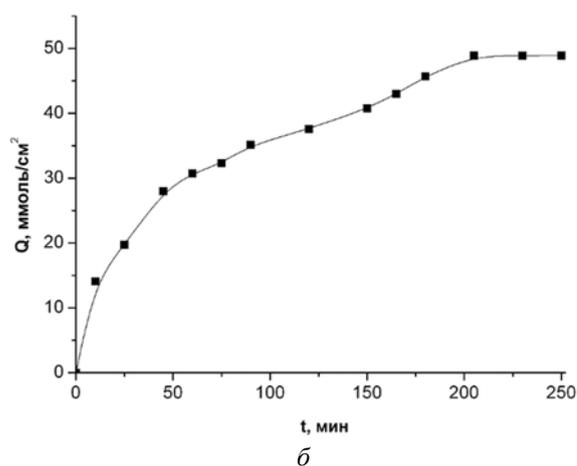
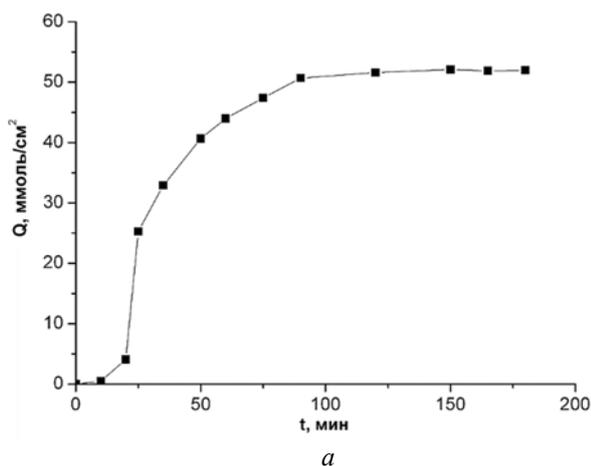


Рис. 8. Кинетика массопереноса родамина 6G из системы  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  (а) и из системы  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  (б)

Fig. 8. Kinetics of mass transfer of rhodamine 6G from the system  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  (a) and from the system  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  (b)

сравнении с гексагональной и кубической. Анализ полученных данных показал, что различия в надмолекулярной организации ЛЖК-систем влияют на диффузию флуорофора и, следовательно, изменяют скорость его высвобождения.

### Выводы

Таким образом, предложены новые самоорганизующиеся системы на основе хитозана, уксусной кислоты и неионных сурфактантов. Показано, что

Контроль завершения процесса осуществлялся на основе сравнения интенсивности поглощения родамина 6G соответствующей концентрации при  $\lambda = 526$  нм до введения в лиомезофазу. Исследуемая система характеризуется небольшим индукционным периодом – задержкой высвобождения в начальный момент времени. Далее скорость процесса увеличивается и при  $t \sim 90$  мин скорость выделения практически постоянна. Релизинг из гексагональной мезофазы – система  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  состава 60/40 мас. % осуществлялся за 250 мин. Как следует из рис. 8, б, скорость массопереноса максимальна в начальный период (до 50 мин), далее замедляется и практически выходит на плато при 200 мин. Полученные результаты согласуются с литературными данными, так, в работе [16] авторы наблюдали более быстрое высвобождение лекарственного средства из ламеллярной мезофазы в

системы  $C_{12}EO_4/Chit/AA$  проявляют ламеллярную надмолекулярную организацию, а системы  $C_{12}EO_{10}/Chit/AA$  – гексагональную. Установлены концентрационные и температурные диапазоны существования мезофаз. Исследование методом СЭМ показало преобладающее влияние биополимера на морфологию поверхности образцов систем. Анализ высвобождения *in vitro* родамина 6G из синтезированных систем в сравнении с найденными близкими значениями динамической вязкости указывает на значительное влияние надмолекулярной

организации мезофаз на скорость массопереноса. Так, полное высвобождение флуорофора из ламеллярной мезофазы C<sub>12</sub>EO<sub>4</sub>/Chit/AA (60/40 мас. %) происходит за 180 мин, а из системы C<sub>12</sub>EO<sub>10</sub>/Chit/AA (60/40 мас. %) осуществлялся за 250 мин. Кроме того, различается и скорость релизинга во временных интервалах. Таким образом, варьируя тип формирующейся мезофазы, можно управлять скоростью процесса высвобождения. Полученные данные показывают, что предложенные лиотропные системы обладают большим потенциалом как системы транспортной доставки биоактивных субстанций с возможностью контролируемого релизинга.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-03-00173.

### Список литературы / References

- Северин Е. С. Новые подходы к избирательной доставке лекарственных препаратов в опухолевые клетки // *Успехи химии*. 2015. Т. 84. С. 43–60. [Severin E.S. New approaches to targeted drug delivery to tumour cells. *Russ. Chem. Rev.* 2015, **84** (1), 43–60. DOI: 10.1070/RCR4468].
- Demetzos C., Pippa N. Advanced drug delivery nanosystems (aDDnSs): a mini-review. *Drug Deliv.*, 2014, **21** (4), 250–257. DOI: 10.3109/10717544.2013.844745.
- Mo J., Milleret G., Nagaraj M. Liquid crystal nanoparticles for commercial drug delivery. *Liquid crystals reviews*, 2017, **5** (2), 69–85. DOI: 10.1080/21680396.2017.1361874.
- Lancelot A., Sierra T., Serrano J. L. Nanostructured liquid-crystalline particles for drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2014, **11** (4), 547–564. DOI: 10.1517/17425247.2014.884556.
- 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.
- Sinha V. R., Singla A.K., Wadhawan S., Kaushik R., Kumria R., Bansal K., Dhawan S. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *Inter. J. of Pharmaceutics*. 2014, **274** (1), 1–33. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2003.12.026.
- Kumar M. N., Muzzarelli R.A., Muzzarelli C., Sashiwa H., Domb A.J. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. *Chemical reviews*, 2004, **104** (12), 6017–6084. DOI: 10.1021/cr030441b.
- Prabaharan M. Review paper: chitosan derivatives as promising materials for controlled drug delivery. *J. Biomater Appl.*, 2008, **23** (1), 5–36. DOI: 10.1177/0885328208091562.
- Prabaharan M., Borges J.P., Godinho M.H., Mano J.F. Liquid Crystalline Behaviour of Chitosan in Formic, Acetic, and Monochloroacetic Acid Solutions. *Materials Science Forum*, 2006, 514–516, 1010–1014. DOI: 10.4028/www.scientific.net/MSF.514-516.1010.
- Chiappisi L., Gradzielski M. Co-assembly in chitosan–surfactant mixtures: thermodynamics, structures, interfacial properties and applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2015, **220**, 92–107. DOI: 10.1016/j.cis.2015.03.003.
- Selivanova N.M., Konov A.B., Romanova K.A., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Yu.G. Lyotropic Lanthanide-containing lamellar liquid crystals: phase behavior, thermal and structural properties. *Soft matter*. 2015, **11**, 7809–7816. DOI: 10.1039/C5SM01371B.
- Селиванова Н. М., Гнездилов О. И., Конов А. Б., Зуев Ю. Ф., Галяметдинов Ю. Г. Самодиффузия в лантансодержащей системе на основе неионного ПАВ в изотропном и мезоморфном состояниях по данным ЯМР // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2008. № 3. С. 495–498. [Selivanova N.M., Galyametdinov Yu.G., Gnezdilov O.I., Konov A.B., Zuev Yu.F. Self-diffusion in the isotropic and mesomorphic states of the lanthanide-containing system based on nonionic surfactant according to the NMR data. *Russian Chemical Bulletin*, 2008, **57** (3), 506–509].
- Селиванова Н. М., Зуев Ю. Ф., Галяметдинов Ю. Г. Фазовые переходы в лантаноидсодержащей лиотропной жидкокристаллической системе // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2008. Вып. 1. С. 60–67. [Selivanova N.M., Zuev Yu.F., Galyametdinov Yu.G. Phase transitions in a lanthanide-containing lyotropic liquid crystal system. *Zhidk. krist. ikh prakt. ispol'z. = Liq. Cryst. and their Appl.*, 2008, 1, 60–67 (in Russ.)].
- Boyd B.J., Khoo S.M., Whittaker D.V., Davey G., Porter C.J. A lipid-based liquid crystalline matrix that provides sustained release and enhanced oral bioavailability for a model poorly water soluble drug in rats. *International J. of Pharmaceutics*, 2007, **340** (1), 52–60. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.03.020.
- Boyd B.J., Whittaker D.V., Khoo S.M., Davey G. Hexosomes formed from glycerate surfactants – Formulation as a colloidal carrier for irinotecan. *International J. of Pharmaceutics*, 2006, **318** (1), 154–162. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.03.010.
- Lodha A., Jadhav G., Pande V. Liquid crystals as a cubo-hexagonal topical controlled drug delivery system. *Pharmacophore*, 2014, **5** (3), 430–441.

Поступила в редакцию 16.04.2018 г.  
Received 16 April 2018