

Научная статья

УДК 544.252, 544.72, 532.64

**СМАЧИВАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ И АДГЕЗИОННЫЕ СВОЙСТВА
ОРГАНИЗОВАННЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ФАЗ НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРА
В СИСТЕМАХ ДОСТАВКИ**

Алия Ильгизовна Галеева*, Наталья Михайловна Селиванова, Юрий Геннадьевич Галяметдинов

Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия

ИНФОРМАЦИЯ

История статьи:

Поступила 14.09.2023

Одобрена 17.10.2023

Принята 24.10.2023

Ключевые слова:

лиомезофаза,
хитозан,
гель,
молочная кислота,
смачивание,
адгезия

АННОТАЦИЯ

Лиотропные жидкокристаллические системы обладают большим потенциалом как носители биологических субстанций для адресной доставки различными медикаментозными способами введения, включая трансдермальную доставку, поверхностного нанесения на кожу и слизистые оболочки. В работе исследованы смачивание и адгезионное взаимодействие лиомезофаз и геля на основе полисахарида хитозана в растворе молочной кислоты на стеклянной подложке – базовой поверхности и поверхности полупроницаемой мембраны из политетрафторэтилена – модели рогового слоя эпидермиса. Установлено влияние лекарственного средства – рибофлавина (витамина В2) на поверхностное натяжение образцов и величину работы адгезии. Показано, что биосовместимые хитозан-содержащие системы могут быть применены в качестве носителей лекарственных средств в различных биомедицинских целях, в том числе и трансдермальной доставке биоактивных субстанций.

DOI:

10.18083/LCAppl.2023.4.38

Для цитирования:

Галеева А. И., Селиванова Н. М., Галяметдинов Ю. Г. Смачивающая способность и адгезионные свойства организованных конденсированных фаз на основе биополимера в системах доставки // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2023. Т. 23, № 4. С. 38–48.

*Адрес для переписки: galeeva-alija@mail.ru

© Галеева А. И., Селиванова Н. М., Галяметдинов Ю. Г., 2023

Research Article

**WETTING AND ADHESIVE PROPERTIES OF BIOPOLYMER-BASED ORGANIZED
CONDENSED PHASES AS DRUG DELIVERY SYSTEMS**

Aliya I. Galeeva*, Natalja M. Selivanova, Yuri G. Galyametdinov

Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia

ARTICLE INFO:

Article history:

Received 14 September 2023

Approved 17 October 2023

Accepted 24 October 2023

Key words:

lyomesophase,
chitosan,
gel,
lactic acid,
wetting,
adhesion

ABSTRACT

Lyotropic liquid crystalline systems are of great interest as carriers of biological substances for targeted delivery, mainly for transdermal administration of drugs and their application to the skin and mucous membranes. The wetting and adhesive interactions of lyomesophases and gel based on a chitosan polysaccharide in lactic acid solution on a glass substrate (base surface) and the surface of a semi-permeable polytetrafluoroethylene membrane (model of epidermis horny layer) were studied. The effect of the riboflavin drug (vitamin B2) on the surface tension of studied samples and the amount of adhesion work has been established. It is shown that biocompatible chitosan-containing systems can be used as drug carriers for various biomedical purposes, including transdermal drug delivery.

DOI:

10.18083/LCAppl.2023.4.38

For citation:

Galeeva A. I., Selivanova N. M., Galyametdinov Yu. G. Wetting and adhesive properties of biopolymer-based organized condensed phases as drug delivery systems. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2023, **23** (4), 38–48 (in Russ.).

*Corresponding author: galeeva-alija@mail.ru

© Galeeva A. I., Selivanova N. M., Galyametdinov Yu. G., 2023

Введение

На сегодняшний день получено большое количество высокоэффективных лекарственных субстанций, но не решена проблема целенаправленной их доставки [1]. Поэтому актуальным направлением биомедицины и фармации является разработка транспортных систем для адресной доставки лекарственных средств (ЛС), обеспечивающих оптимальное проникновение и повышающих биодоступность плохо растворимых или быстро метаболизирующих лекарственных препаратов [2]. Лиотропные жидкокристаллические (ЛЖК) системы открывают новые горизонты в доставке лекарств [3, 4] и регенерации тканей [5]. Лиомезофазы хорошо зарекомендовали себя как системы для парентеральной доставки [6], обладая большим потенциалом в этом направлении благодаря аналогии их строения со структурой биологической мембраны и способности к самосборке дифильных молекул в водных и органических средах в надмолекулярные структуры с заданной в макромасштабе организацией [7–9]. ЛЖК позволяют инкапсулировать биосубстанции, различные по своей природе, включая водо- и жирорастворимые витамины, олигопептиды [10, 11] и широкий спектр бактериальных, противовоспалительных веществ [12].

В литературе описаны новые системы доставки лекарств на основе природных полисахаридов, формирующих гидрогели, среди которых широко представлены хитозан (Ch), альгинат и гиалуроновая кислота для местного применения на коже [13].

С последние время полимеры природного происхождения находят все большее применение в системах доставки благодаря биосовместимости, отсутствию токсичности и биodeградации [14]. Полисахарид хитозан, в отличие от всех других полисахаридов, применяющихся в фармации, имеет катионный характер. Как показано в обзоре [15], именно первичные аминогруппы ответственны за контролируемое высвобождение лекарственного средства, мукоадгезию, гелеобразование *in situ*, трансфекцию и усиление проницаемости. Благодаря химическим модификациям имеется потенциал улучшения большинства этих свойств [16]. А повышение растворимости хитона возможно при использовании в качестве растворителя ряда органических кислот [17, 18]. В работе [19] нами разработаны условия получения бинарных и тройных систем на основе Ch и уксусной кислоты, а также неионного сурфактанта – монододецилового

эфира тетраэтиленгликоля ($C_{12}EO_4$). Исследовано высвобождение родамина 6G – модели ЛС. Реологические свойства бинарных лиомезофаз на основе Ch и молочной кислоты (LA) изучены в работе [20], что важно для трансдермальной доставки ЛС.

Трансдермальная доставка лекарств имеет много преимуществ по сравнению с другими традиционными путями введения и является альтернативой пероральному способу, обеспечивает контролируемую доставку лекарств, повышает безопасность и эффективность терапии и позволяет избежать метаболизма при первом прохождении. Однако барьерная природа кожи представляет собой значительное препятствие для доставки большинства лекарств внутрь и через нее, препарат должен проникать через роговой слой, клетки эпидермиса и верхние слои дермы для достижения микро-циркуляции [21]. Исследователи изучают различные способы преодоления этих барьерных свойств. Желательно для данных экспериментов использование кожи человека. Однако образцы человеческой кожи большинству исследователей малодоступны и весьма разнообразны по свойствам [22]. Поэтому в качестве модели рогового слоя могут использоваться различные синтетические мембраны [23].

Целью данной работы было исследование смазывающей способности и адгезионных свойств ЛЖК систем и геля на основе полисахарида хитозана в растворе молочной кислоты, потенциально применимых для трансдермальной доставки лекарств.

Эксперимент

Для получения лиомезофаз и гелей использовался хитозан фирмы «Sigma-Aldrich» со степенью деацетилирования $95 \pm 0,8 \%$ и $MM = 50–190$ кДа по данным ИК-спектроскопии, 108 кДа по данным ДРС, 94 кДа по данным вискозиметрии [24].

Монододециловый эфир тетраэтиленгликоля $C_{12}H_{24}(CH_2CH_2O)_4OH$ с содержанием $99,999 \%$ применялся фирмы «Merk».

Молочная кислота $CH_3CH(OH)COOH$ (LA), 85% фирмы «Sigma-Aldrich» и ПАВ $C_{12}EO_4$ применялись без дополнительной обработки.

В качестве ЛС использовали рибофлавин (витамин B₂) фирмы BASF (Людвигсхафен, Германия). На рисунке 1 приведены структурные формулы Ch и рибофлавина.

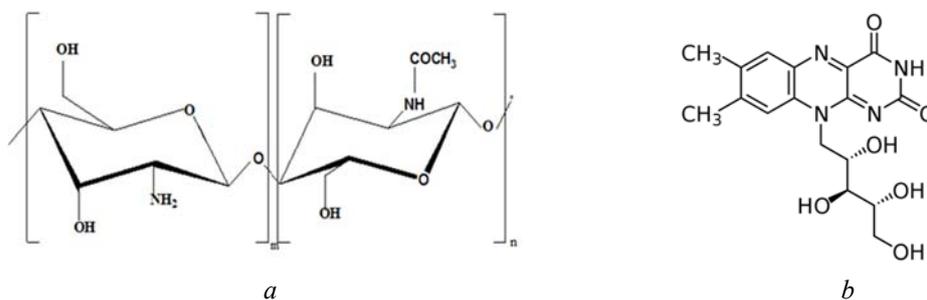


Рис. 1. Структура хитозана (a) и рибофлавина (b)

Fig. 1. Structures of chitosan (a) and riboflavin (b)

ЛЖК-системы Ch/LA синтезировали при смешении реагентов при варьировании заданных концентраций биополимера Ch и раствора молочной кислоты. Образцы гомогенизировались в течение двух недель при $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Водно-спиртовой раствор рибофлавина ($1 \cdot 10^{-3}\text{ M}$) добавлялся к системам в соотношении 3:1, системы выдерживали согласно методике [24]. Методом поляризационной оптической микроскопии (ПОМ) исследовали мезогенные свойства систем, проводили идентификацию мезофаз и осуществляли контроль гомогенности образцов. Использовался поляризационный микроскоп *Olympus BX51* с нагревательной системой *Linkam* (Германия), скорость нагрева составляла $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.

На основании измерения краевых углов смачивания (углов натекания) методом сидящей капли на приборе *Easy Drop Kruss DSA 20E* (Германия) с системой автодозирования методом сидящей капли в термостатируемой ячейке при $25 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ определяли смачивающую способность образцов. В качестве исследуемых подложек использовали стекло и PTFE полупроницаемую мембрану. Для определения среднего значения углов смачивания на подложку наносились три одинаковые капли ЛЖК-образца с помощью автоматической системы дозирования. Точность определения угла смачивания составляла $\pm 0,1^{\circ}$ при $T = 25 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

В эксперименте использовалась политетрафторэтиленовая (PTFE) мембрана фирмы «Starlab», размер пор $0,45\text{ }\mu\text{m}$, диаметр 13 mm .

Методом висящей капли определяли поверхностное натяжение ЛЖК-систем и геля на приборе *Kruss Easy Drop DSA 20E* (Германия) в термостатируемой ячейке при $T = 25 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Погрешность измерения поверхностного натяжения составляла 3 %.

Шероховатость поверхностей была исследована с помощью атомно-силового микроскопа *NanoEducator II* (НТ-МДТ, Россия). Измерения проводились на воздухе в полуконтактном режиме с частотой от 110 до 230 кГц и разрешением 256 точек на линию. Использовались стандартные кантилеверы *HA_NC* (НТ-МДТ, Россия). Для управления микроскопом использовалось программное обеспечение *Nova* (НТ-МДТ, Россия). Все изображения АСМ были получены при комнатной температуре. Погрешность определения составляет 5 % по латеральному размеру и менее 1 нм по высоте.

Результаты и их обсуждение

Жидкокристаллические свойства систем

Исследование образцов в поляризованном свете (рис. 2, a) показало, что система Ch/LA 5/95 мас. % ($C_{LA} = 10\text{ мас. \%}$) является гелем, для тройной системы $C_{12}EO_4$ 50 %/ (Ch/LA 5/95 %) 50 мас. %, ($C_{LA} = 2\text{ мас. \%}$) характерна ламеллярная мезофаза (рис. 2, b). Образец Ch/LA 15/85 мас. % ($C_{LA} = 2\text{ мас. \%}$) при скрещенных поляризаторах не проявляет типичных текстур лиомезофаз, однако образует анизотропные области негеометрической текстуры (рис. 2, c).

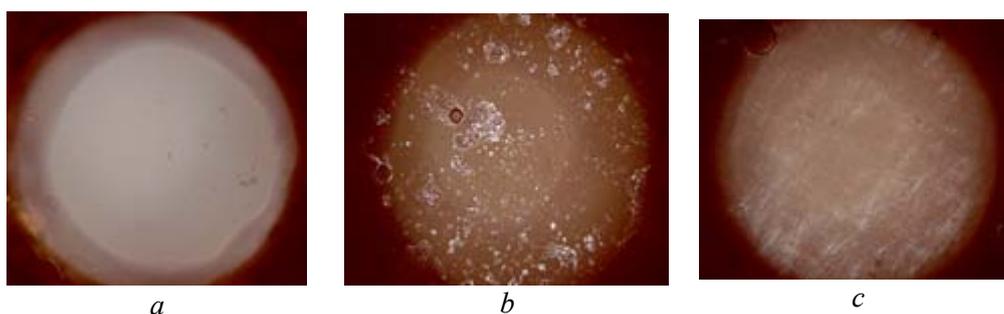


Рис. 2. Микрофотографии образцов в поляризованном свете для систем Ch/LA 5/95 мас. % (a), C₁₂EO₄ 50 %/(Ch/LA 5/95 %) 50 мас. % (b), Ch/LA 15/85 мас. % (c) (поляризационный микроскоп x100)

Fig. 2. Microphotographs of the systems: Ch/LA 5/95 мас. % (a), C₁₂EO₄ 50 %/(Ch/LA 5/95 %) 50 wt. % (b), Ch/LA 15/85 wt. % (c) (polarized light, x100)

Смачивающая способность ЛЖК и гелеобразных систем. Кинетика смачивания

Смачивание такими сложными системами, как ЖК, является интересной областью исследования как с фундаментальной точки зрения, так и практических аспектов взаимодействия лиомезофаз и твердых поверхностей, обусловленное наличием амфифильных молекул и молекулярных агрегатов в ЖК, способных изменять форму при контакте с границей раздела фаз. Избирательная адсорбция может привести к поверхностным фазовым переходам и модификации топологии молекулярных агрегатов [25]. Однако нерешенной проблемой остается нахождение взаимосвязи между структурой лиомезофазы и геля в приповерхностных слоях в условиях полного или частичного смачивания. Исследование смачивания лиотропными мезофазами и гелем полимерной PTFE мембраны способствует пониманию механизма взаимодействия лиомезофаз и гелеобразных систем с поверхностью, а установлению закономерностей релизинга лекарственных средств из данных систем через полупроницаемую мембрану – модели рогового слоя кожного покрова.

В данной работе смачивающая способность лиомезофаз и геля была изучена методом определения краевого угла смачивания на стеклянной подложке и полупроницаемой мембране из PTFE. Физико-химические свойства PTFE и области применения описаны в обзоре Г. Путса и соавторов [26]. Согласно литературным данным

[27], морфология поверхности и внутренняя структура мембраны из PTFE могут быть представлены ориентированными микропорами, разделенными фибриллами. Характерной особенностью ее микропор является их пространственная периодичность. Ранее в работе [24] установлено, что кинетика высвобождения рибофлавина зависит от нескольких факторов, таких как структура системы носителя, реологические характеристики образцов и скорости проникновения рибофлавина через поры мембраны. Как показано в работах [28, 25], для явления смачивания жидкими кристаллами твердой поверхности характерны такие же закономерности, что и для изотропных фаз. В качестве примера на рис. 3 представлены фотографии процесса кинетики смачивания жидкими кристаллами исследуемых образцов поверхностей, полученные методом сидячей капли. Как показано на рис. 4, для всех исследуемых систем с инкорпорированным рибофлавином характерно положительное смачивание. Данный эффект обусловлен гидрофобностью используемых подложек.

Значения шероховатости, полученные методом АСМ, стеклянной подложки близко к 1 нм, а полупроницаемой PTFE мембраны составляет 8 нм. Полученные результаты согласуются с данными по модификации поверхности подложек из PTFE, представленными в работе [29].

Известно, что ПАВ-содержащие системы способствуют усилению пенетрации биоактивных субстанций через кожу за счет дополнительного взаимодействия с липидами рогового слоя эпидермиса [30]. Так, наибольшее смачивающее действие наблюдалось для лиомезофазы на основе оксиэтилированного ПАВ $C_{12}EO_4$, способного к лучшему взаимодействию с полярными группами на поверхности PTFE мембраны. Подобные закономерности наблюдались для лантаноид-

содержащих лиомезофаз на основе $C_{12}EO_4$ в водно-деканольных средах на полимерных ориентантах [31].

На рисунке 4 показаны кинетические кривые растекания изучаемых систем на стекле (a) и PTFE мембране (b). При комнатной температуре для полученных лиомезофаз кривые растекания имеют характерный вид для подобного типа кривых [32, 33].

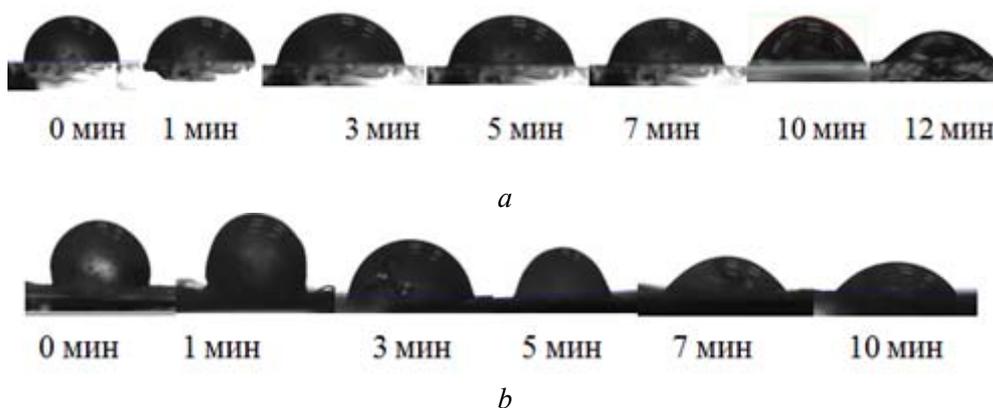


Рис. 3. Фотографии сидячей капли для системы Ch/LA 15/85 мас. % ($C_{LA} = 2$ мас. %) на стекле (a) и мембране (b)
 Fig. 3. Photos of a sessile drop of the system Ch/LA 15/85 wt. % ($C_{LA} = 2$ wt. %) on glass (a) and membrane (b)

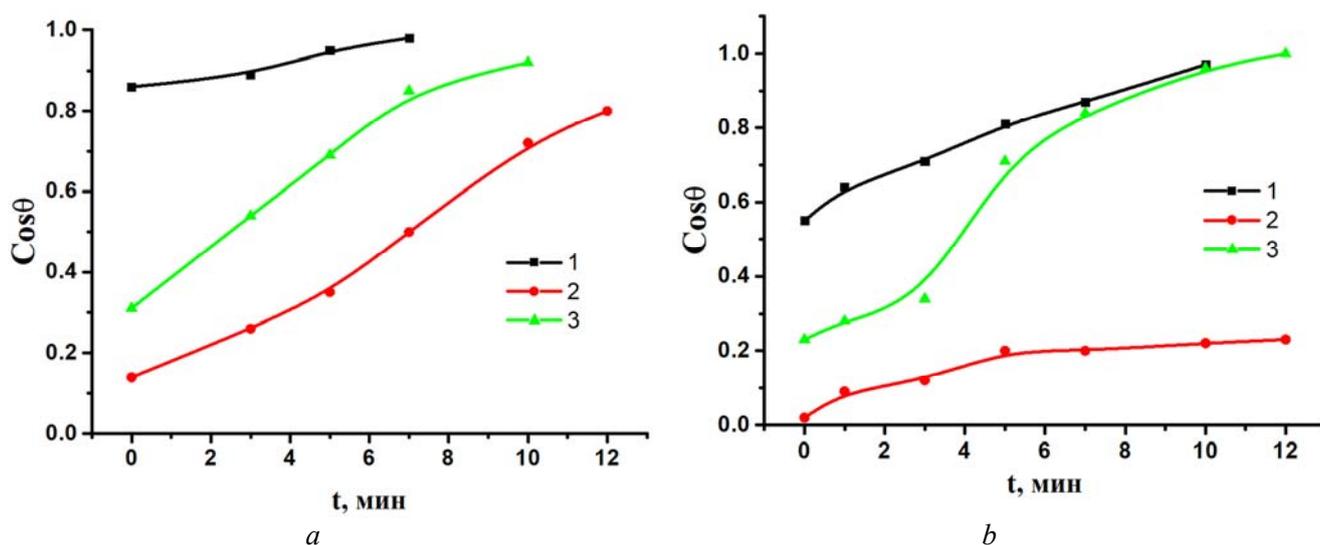


Рис. 4. Кинетические кривые растекания систем на основе хитозана Ch/LA/B2 5/95 мас. % (1), $C_{12}EO_4$ 50 %/(Ch/LA 5/95 %) 50 мас. % /B2 (2), Ch/LA/B2 15/85 мас. % (3) на стекле (a) и PTFE мембране (b)

Fig. 4. Kinetic spreading curves of chitosan-based systems Ch/LA/B2 5/95 wt. % (1), $C_{12}EO_4$ 50 %/(Ch/LA 5/95 %) 50 wt. % /B2 (2), Ch/LA/B2 15/85 wt. % (3) on glass (a) and PTFE membrane (b)

Поверхностное натяжение и адгезионные характеристики лиомезофаз и геля

Известно, что поверхностное натяжение γ_ℓ оказывает существенное влияние на смачивание лиомезофаз [34]. Кроме того, величина поверхностного натяжения ЛЖК необходима для решения различных технологических задач, таких как управление ориентацией мезофаз в дисплейных технологиях, при регулировании граничных условий в капсулированных полимером ЖК-системах [35]. При создании материалов с заданной архитектурой лиомезофаз варьирование поверхностного натяжения в процессе сушки позволяет сохранить надмолекулярную

организацию [36]. В литературе представлены значения γ_ℓ для ограниченного количества мезогенов, в основном для индивидуальных веществ [37].

Поверхностное натяжение исследуемых систем, наполненных рибофлавином, определялось наиболее простым и вместе с тем достаточно точным методом висящей капли. Полученные результаты представлены в табл. 2. На рисунке 5 показаны фотографии форм висящей капли исследуемых образцов. Установлено, что в присутствии лекарственного средства рибофлавина наблюдается снижение поверхностного натяжения систем в 1,2–1,6 раза.

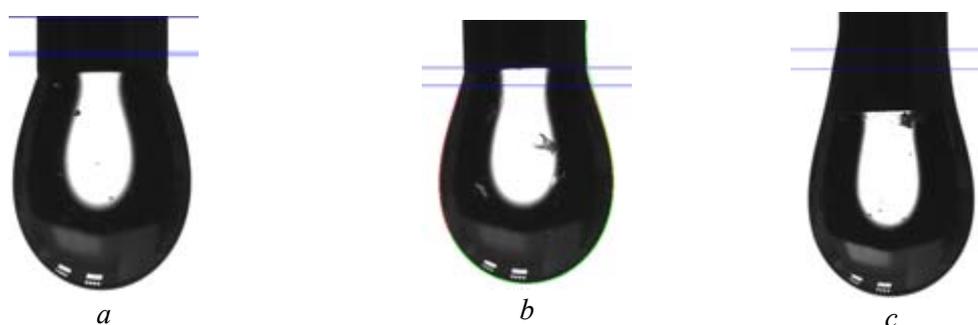


Рис. 5. Фотографии висящей капли для систем Ch/LA/B2 5/95 мас. % (a), C₁₂EO₄ 50 %/(Ch /LA 5/95 %) 50 мас. % /B2, (b), Ch/LA/B2 15/85 мас.% (c)

Fig. 5. Photos of a pendant drop for systems Ch/LA/B2 5/95 wt. % (a), C₁₂EO₄ 50 %/(Ch /LA 5/95 %) 50 wt. % /B2, (b), Ch/LA/B2 15/85 wt. % (c)

Таблица 2. Поверхностное натяжение и значения термодинамической работы адгезии систем на поверхностях в зависимости от количества рибофлавина (B2)

Table 2. Surface tension and values of thermodynamic work of adhesion of systems on surfaces depending on the quantity of riboflavin (B2)

Система	γ_ℓ , мДж/м ²	W_a , мДж/м ²	
		стекло	мембрана
Ch/LA 5/95 мас. %, (Гель) (C _{LA} = 10 мас. %)	22,72	35,84	30,26
C ₁₂ EO ₄ 50 %/(Ch /LA 5/95 %) 50 мас. %, (ЛЖК) (C _{LA} = 2 мас. %)	21,46	49,94	34,08
Ch/LA 15/85 мас. %, (ЛЖК) (C _{LA} = 2 мас. %)	25,24	42,40	31,05
Ch/LA/ B2 (Гель) 5/95 мас. %, (C _{LA} = 10 мас. %)	13,89	25,83	21,53
C ₁₂ EO ₄ 50 %/(Ch /LA 5/95 %) 50 мас. %/ B2, (ЛЖК) (C _{LA} = 2 мас. %)	16,91	19,28	17,25
Ch/LA/ B2 (ЛЖК) 15/85 мас. %, (C _{LA} = 2 мас. %)	20,04	26,25	24,65

На основании данных по смачиванию производился расчет работы адгезии (W_a) систем к поверхности стеклянной подложки и полупроницаемой PTFE мембраны по уравнению Дюпре–Юнга:

$$W_a = \gamma_l(1 + \cos\theta),$$

где γ_l – поверхностное натяжение исследуемого образца, $\cos\theta$ – косинус краевого угла смачивания подложки системой.

Анализ полученных данных, представленных в табл. 2, показал, что работа адгезии образцов при контакте с полупроницаемой мембраной возрастает в 1,2–1,6 раза при добавлении рибофлавина.

Благодаря молекулярно-организованной структуре ЛЖК Ch/LA/B2 15/85 мас. %, ($C_{LA} = 2$ мас. %) полимерные макромолекулы не закупоривают поры мембраны и обеспечивают полное высвобождение рибофлавина [24], что подтверждается наибольшими значениями работы адгезии для данной системы.

ПАВ содержащая ЛЖК-система $C_{12}EO_4$ 50 %/ (Ch /LA 5/95 %) 50 мас. % /B2 ($C_{LA} = 2$ мас. %), характеризующаяся ламеллярной упаковкой молекул в мезофазе, благодаря своей структуре обладает самой низкой вязкостью. Данная система показала наилучшее смачивание модельной мембраны лиомезофазой и наименьшее значение поверхностного натяжения. Это способствует проникновению поверхностно-активных веществ и полимерных макромолекул в поры мембраны, что приводит к снижению количества высвобождаемого рибофлавина. Анализ адгезионных характеристик свидетельствует о закупоривании пор мембраны.

Гелеобразная система Ch/LA/B2 5/95 мас. % обладает хорошей смачивающей способностью и низкими значениями адгезионных характеристик к поверхности PTFE мембраны, что коррелирует с данными по релингу рибофлавина через полупроницаемую мембрану [24].

Порядок величин термодинамической работы адгезии W_a сопоставим с данными для ЛЖК, представленными в работах [39–40, 31], что позволит прогнозировать особенности трансдермальной доставки ЛС из транспортных систем на основе ЛЖК.

Выводы

В работе было исследовано влияние смачивающей способности и поверхностного натяжения лиотропных жидких кристаллов и геля на

адгезионные характеристики полученных носителей лекарственных средств при взаимодействии с поверхностями различной природы. Методом измерения краевого угла смачивания показано, что для бинарных, тройных систем и образцов с инкорпорированным витамином B2 характерно положительное смачивание, связанное с гидрофобностью полупроницаемой PTFE мембраны и стеклянной поверхности. Установлено снижение поверхностного натяжения систем в 1,2–1,6 раза в присутствии рибофлавина, а также соответственно термодинамической работы адгезии образцов с поверхностью PTFE мембраны.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что биосовместимые хитозансодержащие системы могут быть применены как системы трансдермальной доставки биоактивных субстанций с контролируемым высвобождением для различных терапевтических процедур.

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания на оказание государственных услуг (выполнение работ) от 29.12.2022 г. № 075-01508-23-00. Тема исследования «Создание научных основ получения новых multifunctional материалов широкого спектра применения».

Исследование проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Наноматериалы и нанотехнологии» Казанского национального исследовательского технологического университета при финансовой поддержке проекта Минобрнауки России в рамках гранта № 075-15-2021-699.

Acknowledgments: the work was performed using the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the state task for delivery of state services (performing works) of 9.12.2022 № 075-01508-23-00. Topic of research: “Development of Scientific Foundations for Synthesis of Novel Multifunctional Materials with a Broad Scope of Application”.

This study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use “Nanomaterials and Nanotechnology” of the Kazan National Research Technological University with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under agreement № 075-15-2021-699.

Список источников / References

1. Zhang, Z., Yang, X., Zhao, Y., Ye, F., Shang, L. Liquid crystal materials for biomedical applications. *Adv. Mater.*, 2023. 2300220. DOI: 10.1002/adma.202300220.

2. Bala R., Sindhu R.K., Kaundle B., Madaan R., Cavalu S. The prospective of liquid crystals in nano formulations for drug delivery systems. *Mol. Struct.*, 2021, **1245**, 131117. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131117.
3. Blanco-Fernandez G., Blanco-Fernandez B., Fernández-Ferreiro A., Otero-Espinar F.J. Lipidic lyotropic liquid crystals: Insights on biomedical applications. *Adv. Colloid Sci.*, 2023, 102867. DOI: 10.1016/j.cis.2023.102867.
4. Liu J., Cheng R., Heimann K., Wang Z., Wang J., Liu F. Temperature-sensitive lyotropic liquid crystals as systems for transdermal drug delivery. *Mol. Liq.*, 2021, **326**, 115310. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115310.
5. Shah S., Joga R., Kolipaka T., Dushyantrao C.S., Khairnar P., Phatale S.V., Pandey G., Srivastava S., Kumar S. Paradigm of lyotropic liquid crystals in tissue regeneration. *Int. J. Pharm.*, 2023, **634**, 122633. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122633.
6. Chavda V.P., Dawre S., Pandya A., Vora L.K., Modh D.H., Shah V., Dave D.J., Patravale V. Lyotropic liquid crystals for parenteral drug delivery. *Control. Release*, 2022, **349**, 533–549. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.06.062.
7. Murgia S., Biffi S., Mezzenga R. Recent advances of non-lamellar lyotropic liquid crystalline nanoparticles in nanomedicine. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 2020, **48**, 28–39. DOI: 10.1016/j.cocis.2020.03.006.
8. Селиванова Н. М., Галеева А. И., Конов А. Б., Гнездилов О. И., Салихов К. М., Галяметдинов Ю. Г. Фазовая диаграмма жидкокристаллической системы вода-деканол-нитрат лантана-монододециловый эфир декаэтиленгликоля // *Журн. физ. хим.* 2010. Т. 84, № 5. С. 802–807. [Selivanova N.M., Galeeva A.I., Konov A.B., Gnezdilov O.I., Salikhov K.M., Galyametdinov Yu.G. Phase diagram of the liquid crystal system of water-decanol-lanthanum nitrate-decaethylene glycol monododecyl ether. *Phys. Chem. A*, 2010, **84** (5), 802–807. DOI: 10.1134/S003602441005016X].
9. Shan X., Luo L., Yu Z., You J. Recent advances in versatile inverse lyotropic liquid crystals. *Control. Release*, 2022, **348**, 1–21. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.036.
10. Селиванова Н. М., Вандюков А. Е., Губайдуллин А. Т., Галяметдинов Ю. Г. Инкапсулирование глобулярных молекул в структуру ламеллярных лантаносодержащих мезофаз // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2015. Т. 15, № 4. С. 88–95. [Selivanova N.M., Vanduykov A.E., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Yu.G. Encapsulation of globular molecules in the structure of the lamellar lanthanum-containing mesophases. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2015, **15** (4), 88–95 (in Russ.). DOI: 10.18083/LCAppl.2015.4.72].
11. Selivanova N.M., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Yu.G. Incorporating an tetrapeptide into lyotropic direct hexagonal mesophase. *Phys. Chem. B*. 2020, **124** (13), 2715–2722. DOI: 10.1021/acs.jpcc.0c00512.
12. Aghazadeh H., Taheri P., Hassani S., Sangchooli T., Ouni M., Asghari N. Vancomycin prolonged release via PLGA system loaded with drug-containing chitosan nanoparticles as a novel in situ forming drug delivery system. *Eurasian Chem. Commun.*, 2023, **5** (5), 392–403. DOI: 10.22034/ecc.2023.377911.1580.
13. Jahromi L.P., Rothhammer M., Fuhrmann G. Polysaccharide hydrogel platforms as suitable carriers of liposomes and extracellular vesicles for dermal applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2023, **200**, 115028. DOI: 10.1016/j.addr.2023.115028.
14. Desai N., Rana D., Salave S., Gupta R., Patel P., Karunakaran B., Kommineni N. Chitosan: A potential biopolymer in drug delivery and biomedical applications. *Pharmaceutics*, 2023, **15** (4), 1313. DOI: 10.3390/pharmaceutics15041313.
15. Bernkop-Schnürch A., Dünnhaupt S. Chitosan-based drug delivery systems. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2012, **81** (3), 463–469. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.04.007.
16. Gasbarro N.M., Gasbarro N.M., Solomon M.J. Yield stress and rheology of a self-associating chitosan solution. *Rheol. Acta*, 2019, **58**, 729–739. DOI: 10.1007/s00397-019-01173-9.
17. Romanazzi G., Gabler F., Margosan D., Mackey B., Smilanick J. Effect of chitosan dissolved in different acids on its ability to control postharvest gray mold of table grape. *Phytopathology*, 2009, **99** (9), 1028–1036. DOI: 10.1094/PHYTO-99-9-1028.
18. Селиванова Н. М., Зимина М. В., Галяметдинов Ю. Г. Фазовое поведение хитозана в органических кислотах // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2019. Т. 19, № 3. С. 76–82. [Selivanova N.M., Zimina M.V., Galyametdinov Yu.G. Phase behavior of chitosan in organic acids. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2019, **19** (3), 76–82. (in Russ.). DOI: 10.18083/LCAppl.2019.3.76].
19. Селиванова Н. М., Галяметдинов Ю. Г., Губайдуллин А. Т. Лиотропные мезофазы на основе биополимера хитозана, уксусной кислоты и неионных ПАВ как системы доставки биоактивных субстанций // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2018. Т. 18, № 3. С. 6–13. [Selivanova N.M., Galyametdinov Yu.G., Gubaidullin A.T. 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. (in Russ.). DOI: 10.18083/LCAppl.2018.3.6].
20. Галеева А. И., Селиванова Н. М., Галяметдинов Ю. Г. Реологические свойства лиотропных жидкокристаллических систем хитозан – молочная кислота // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2021. Т. 21, № 1. С. 23–33. [Galeeva A.I., Selivanova N.M., Galya-metdinov Yu.G. Rheological properties of chitosan – lactic acid lyotropic liquid crystal systems. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2021, **21** (3), 23–33. (in Russ.). DOI: 10.18083/LCAppl.2021.1.23].

21. Souza A.G.R., Lima O.V.A., Neujahr J.P.B., Matos S.S., Souza T.A., Santos A.M., Chorilli M., Araujo A.A.S. Lyotropic liquid crystal mesophases as transdermal delivery systems for lipophilic drugs: A comparative study. *Int. J. Pharm.*, 2023, **636**, 122853. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122853.
22. El. Maghraby G.M., Barry B.W., Williams A.C. Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2008, **34** (4–5), 203–222. DOI: 10.1016/j.ejps.2008.05.002.
23. Moniz T., Costa Lima S.A., Reis S. Human skin models: from healthy to disease mimetic systems characteristics and applications. *Br. J. Pharmacol.*, 2020, **177**, 4311–4560. DOI: 10.1111/bph.15184.
24. Selivanova N.M., Galeeva A.I., Galyametdinov Yu.G. Chitosan/lactic acid systems: liquid crystalline behavior, rheological properties and riboflavin release in vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, **23** (21), 13207. DOI: 10.3390/ijms232113207.
25. Neto A.M.F., Salinas S.R.A. The physics of lyotropic liquid crystals: phase transitions and structural properties. Oxford, Oxford University Press, 2005. 320 p. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780198525509.001.0001.
26. Puts G.J., Crouse P., Ameduri B.M. Polytetrafluoroethylene: synthesis and characterization of the original extreme polymer. *Chem. Rev.* 2019, **119** (3), 1763–1805. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00458.
27. Shi Y., Hu Y., Shen J., Guo S. Optimized microporous structure of ePTFE membranes by controlling the particle size of PTFE fine powders for achieving high oil-water separation performances. *Membr. Sci.*, 2021, **629**, 119294. DOI: 10.1016/j.memsci.2021.119294.
28. Томилин М. Г. Взаимодействие жидких кристаллов с поверхностью. СПб: Политехника, 2001. 324 с. [Tomilin M. G. Interaction of liquid crystals with a surface. St. Petersburg: Politekhnik, 2001. 324 p. (in Russ.)].
29. Kobayashi M., Nishimura F., Kim J.-H., Yonezawa S. Dyeable hydrophilic surface modification for PTFE substrates by surface fluorination. *Membranes*. 2023, **13** (1), 57 (12 p.). DOI: 10.3390/membranes13010057.
30. Кузнецова Е. Г., Рыжикова В. А., Саломатина Л. А., Севастьянов В. И. Трансдермальный перенос лекарственных веществ и способы его усиления // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18, № 2. С. 152–162. [Kuznetsova E.G., Ryzhikova V.A., Salomatina L.A., Sevastianov V.I. Transdermal drug delivery and methods to enhance it. *Russ. J. of Transplantology and Artificial Organs*. 2016, **18** (2), 152–162. (in Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2016-2-152-162].
31. Галеева А. И., Русакова Е. Ю., Ситдикова К. И., Богданова С. А., Галяметдинов Ю. Г. Межфазное взаимодействие в системе лиотропный жидкий кристалл – полимерный ориентант // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2012. Вып. 2. С. 76–85. [Galeeva A.I., Rusakova E.Yu., Sitdikova K.I., Bogdanova S.A., Galyametdinov Yu.G. Interphase interaction in the lyotropic liquid crystal – polymer orientant system. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2012, (2), 76–85. (in Russ.)].
32. Grundke K., Uhlmann P., Gietzelt T., Redlich B., Jacobasch H.J. Studies on the wetting behaviour of polymer melts on solid surfaces using the Wilhelmy balance method. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, 1996, **116** (1–2), 93–104.
33. Bracke M., De Voeght F., Joos P. The kinetics of wetting: the dynamic contact angle. *Trends in Colloid and Interface Science III*, 2007, 142–149. DOI: 10.1007/BFb0116200.
34. Галеева А. И., Ситдикова К. И., Галяметдинов Ю. Г. Влияние системы «ПАВ – деканол» на смачивающую способность и работу адгезии лиомезофаз на стеклянной подложке // *Вестник технологического университета*. 2012. Т. 15, вып. 18. С. 44–46. [Galeeva A.I., Sitdikova K.I., Galyametdinov Yu.G. Influence of the “surfactant – decanol” system on the wetting ability and work of adhesion of lyomesophases on a glass substrate. *Bull. of the Technological University*, 2012, **15** (18), 44–46 (in Russ.)].
35. Cwikel D., Zhao Q., Liu C., Su X., Marmur A. Comparing contact angle measurements and surface tension assessments of solid surfaces. *Langmuir*, 2010, **26**, 15289–15294. DOI: 10.1002/jbm.b.33213.
36. Byoung H.H., Han J.A., Soon J.R., Soo S.C., Hong K.B. Vertical alignment of liquid crystals with negative dielectric anisotropy on an inorganic thin film with a hydrophilic surface. *Langmuir*, 2009, **25** (14), 8306–8312. DOI: 10.1021/la9005339.
37. Пестов С. М., Шамсиев Р. С., Беляев Б. А. Поверхностное натяжение мезогенов. Методы расчета // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2012. Вып. 2. С. 69–72. [Pestov S.M., Shamsiev R.S., Belyaev B.A. Surface tension of mesogens. Calculation methods. *Liq. Cryst. and their Appl.*, 2012, (2), 69–72 (in Russ.)].
38. Zhang J., Xie Z., Hill A.J., She F.H., Thornton A.W., Hoang M., Kong L.X. Structure retention in cross-linked poly(ethylene glycol) diacrylate hydrogel templated from a hexagonal lyotropic liquid crystal by controlling the surface tension. *Soft. Matter*, 2012, **8** (7), 2087–2094. DOI: 10.1039/c1sm06526b.
39. Selivanova N.M., Sautina N.V., Vezenov D.V., Stoyanov O.V., Galyametdinov Y.G. Evaluation of interactions between liquid crystal films and silane monolayers by atomic force microscopy. *Mol. Liq.*, 2017, **230**, 574–578. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.01.068.
40. Селиванова Н. М., Везенов Д. В., Саутина Н. В., Стоянов О. В., Галяметдинов Ю. Г. Межмолекулярные взаимодействия производных силана в жид-

кокристаллических системах по данным метода АСМ // *Клеи. Герметики. Технологии*. 2014. Т. 10. С. 39–45. [Selivanova N.M., Vezenov D.V., Sautina N.V., Stoyanov O.V., Galyametdinov Yu.G. Intermolecular interactions of silane derivatives in liquid crystal systems according to AFM data. *Adhesives. Sealants. Technologies*, 2014, **10**, 39–45 (in Russ.)].

Вклад авторов:

¹*Галева А. И.* – проведение эксперимента, подготовка графического материала, подготовка текста статьи.

²*Селиванова Н.М.* – анализ эксперимента, коррекция текстового материала статьи.

³*Галяметдинов Ю. Г.* – руководство работой, анализ теоретического материала, коррекция текстового материала статьи.

Contribution of the authors:

¹*Galeeva A.I.* – conducting an experiment, preparing graphic material, writing of the text material of the article.

²*Selivanova N. M.* – experimental analysis, correction of the text material of the article.

³*Galyametdinov Yu.G.* – work management, analysis of theoretical material, correction of the textual material of the article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

¹<https://orcid.org/0000-0003-0633-9366>

²<https://orcid.org/0000-0001-5033-3047>

³<https://orcid.org/0000-0002-9128-0700>

Поступила 14.09.2023, одобрена 17.10.2023, принята 24.10.2023

Received 14.09.2023, approved 17.10.2023, accepted 24.10.2023