



Н. В. Саутина, Ю. Г. Галяметдинов

МИКРОЭМУЛЬСИОННЫЕ САМООРГАНИЗУЮЩИЕСЯ СРЕДЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ



2018

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Казанский национальный исследовательский
технологический университет»

Н. В. Саутина, Ю. Г. Галяметдинов

**МИКРОЭМУЛЬСИОННЫЕ
САМООРГАНИЗУЮЩИЕСЯ СРЕДЫ
ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ
ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ВЕЩЕСТВ**

Монография

Казань
Издательство КНИТУ
2018

УДК 544.77.032.1
ББК 24.5я73
С21

*Печатается по решению редакционно-издательского совета
Казанского национального исследовательского технологического университета*

Рецензенты:

д-р хим. наук, проф. Л. Я. Захарова

д-р хим. наук, проф. В. В. Горбачук

Саутина Н. В.

С21 Микроэмульсионные самоорганизующиеся среды для направленной доставки лекарственных и биологически активных веществ : монография / Н. В. Саутина, Ю. Г. Галяметдинов; Минобрнауки России, Казан. нац. исслед. технол. ун-т. – Казань : Изд-во КНИТУ, 2018. – 96 с.

ISBN 978-5-7882-2537-1

Рассмотрены теоретические основы получения микроэмульсионных систем, их классификация, физико-химические условия стабилизации, а также применение их для доставки лекарств и биологически активных веществ. Описаны структура и свойства микроэмульсий, фазовые диаграммы и процессы взаимодействия с кожей человека.

Предназначена для бакалавров и магистров, обучающихся по направлению «Химическая технология», по профилю бакалавриата «Химическая технология биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств» и магистерской программе «Технология косметических средств».

Подготовлена на кафедре технологии косметических средств.

УДК 544.77.032.1

ББК 24.5я73

ISBN 978-5-7882-2537-1

© Саутина Н. В., Галяметдинов Ю. Г., 2018

© Казанский национальный исследовательский
технологический университет, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
1. Микроэмульсии – самоорганизующиеся системы	6
1.1. Макро-, микро- и наноэмульсии... ..	6
1.1.1. Макроэмульсии... ..	6
1.1.2. Наноэмульсии... ..	9
1.1.3. Микроэмульсии... ..	12
1.2. Основы теории образования и классификация микроэмульсий	15
1.2.1. Классификация микроэмульсий	15
1.2.2. Современные теории образования микроэмульсий.....	18
1.3. ПАВ в микроэмульсионных системах. Смеси ПАВ. Концепция ГЛБ	19
1.3.1. ПАВ для стабилизации микроэмульсий	19
1.3.2. Синергетическое действие ПАВ	23
1.4. Неполярная фаза микроэмульсий	32
2. Фазовое поведение самоорганизованных структур	38
2.1. Микроэмульсии и жидкие кристаллы.	38
2.1.1. Общие понятия и классификация жидких кристаллов ...	38
2.1.2. Жидкие кристаллы в биологических объектах.....	40
2.2. Фазовые диаграммы и структурные переходы в микроэмульсионных системах	43
2.3. Жидкокристаллические эмульсии и методы их исследования	53
3. Трансдермальная доставка лекарственных и физиологически активных веществ	57
3.1. Основные средства трансдермальной доставки	57
3.2. Доставка и релизинг лекарств и БАВ с применением микроэмульсий	61
3.3. Применение жидких кристаллов в процессах доставки косметических и фармацевтических средств	67
Список литературы	75

ВВЕДЕНИЕ

Самоорганизованные системы, такие как мицеллы микроэмульсии (МЭ), наноэмульсии, лиотропные жидкие кристаллы (ЛЖК), в последние полтора десятилетия активно исследуются как в теоретическом, так и в практическом аспектах в качестве перспективных материалов для доставки биологически активных и лекарственных веществ.

Микроэмульсии – это среды, где масло и вода растворяются друг в друге, чтобы обеспечить уникальную платформу для различного биологического и промышленного применения. Понятие «микроэмульсия» впервые было введено Хором и Шульманом в 1943 году для обозначения прозрачного оптически изотропного и термодинамически стабильного раствора, состоящего из воды, масла и одного поверхностно-активного вещества [1].

В 1959 году Шульман ввел термин «микроэмульсии» для обозначения прозрачного раствора, который состоял уже из четырех компонентов – воды, углеводорода, поверхностно-активного вещества (ПАВ) и со-ПАВ (спирт). Шульман титровал многофазный образец спиртом и получил изотропный раствор микроэмульсии. В своих дальнейших исследованиях он и его коллеги использовали различные физические и физико-химические методы для исследования полученных микроэмульсий, такие как метод рентгеновской дифракции, динамического рассеяния света, ультрацентрифугирования, электронной микроскопии, ЯМР [2].

В 1981 году Дэниельсон и Линдман ввели одно из лучших и, несомненно, более полное определение: «Систему, состоящую из масла, воды и амфифила (ПАВ+со-ПАВ), представляющую собой гомогенный оптически изотропный и термодинамически стабильный жидкий раствор называют микроэмульсией» [3–5].

Через несколько лет термин «микроэмульсия» стал использоваться для обозначения оптически прозрачной сложной системы с размером капель от 20 до 25 нм. Четыре года спустя термин «микроэмульсия» был классифицирован в другую категорию и описан как слоистая жидкокристаллическая структура в водной фазе с размером частиц ≤ 200 нм. С тех пор были предложены и другие определения для МЭ. Например, Тадрос использовал термин «микроэмульсии» для всех кинетически стабильных эмульсий с размером капель от 50 до 200 нм [2, 6]. Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC) определял МЭ как дисперсию из воды, масла и ПАВ, ко-

торая является изотропной и термодинамически стабильной системой с размером частиц от 1 до 100 нм, обычно от 3 до 50 нм [7–9].

В настоящее время микроэмульсии – это многокомпонентные жидкие коллоидные системы, характеризующиеся термодинамической устойчивостью. Обычно прозрачны или слабо опалесцируют. Образуются самопроизвольно при смешении двух жидкостей с ограниченной взаимной растворимостью в присутствии мицеллообразующих ПАВ. Как правило, система содержит также электролит и немицеллообразующее ПАВ, называемое со-ПАВ. Размер частиц дисперсной фазы составляет 10–100 нм.

1. МИКРОЭМУЛЬСИИ – САМООРГАНИЗУЮЩИЕСЯ СИСТЕМЫ

1.1. Макро-, микро- и наноэмульсии

1.1.1. Макроэмульсии

Эмульсия или макроэмульсия – дисперсная система, состоящая из капель жидкости (дисперсной фазы), распределенных в другой жидкости (дисперсионной среде).

Эмульсии могут быть образованы двумя любыми несмешиваемыми жидкостями; в большинстве случаев одной из фаз эмульсий является вода, а другой – индивидуальные слабополярные или неполярные вещества или смесь веществ (жидкие углеводороды, жиры, сложные эфиры, растительные масла). Одна из первых изученных эмульсий – молоко. В ней капли молочного жира распределены в водной среде.

Размер частиц в эмульсиях, как правило, составляет от 500 нм и более. Эмульсии наряду с такими коллоидными системами, как пены, туманы, суспензии, являются неравновесными, т. е. термодинамически неустойчивыми системами, за счет того, что энергия Гиббса поверхности раздела фаз (межфазной поверхности) имеет достаточно большое значение. Это существенно отличает их от равновесных коллоидных систем: мицелярных растворов (растворы коллоидных ПАВ), солюбилизированных систем (растворы коллоидных ПАВ + дисперсная фаза) и микроэмульсий (растворы коллоидных ПАВ + дисперсная фаза + короткоцепочечный спирт) [10, 11].

Все эмульсии дополнительно подразделяют на три класса в зависимости от объемной доли дисперсной фазы: разбавленные ($c < 0,1$ % об.), концентрированные ($c < 74$ % об.) и высококонцентрированные или желатинированные ($c > 74$ % об.).

Разбавленные эмульсии по своим свойствам наиболее сходны с гидрофобными золями. Они подчиняются правилу Шульце–Гарди, многозарядные ионы изменяют знак заряда частиц, для них существует критическое значение электрокинетического потенциала. Агрегативной устойчивости разбавленных эмульсий способствует также чрезвычайно малая частичная концентрация этих систем, обуславливающая очень

редкие столкновения капель. Однако при столкновении происходит полное и легкое их слияние – коалесценция. Поэтому разбавленные эмульсии с незащищенными каплями могут существовать в метастабильном состоянии лишь в очень благоприятных условиях [11].

Концентрированные эмульсии содержат до 74 % об. дисперсной фазы. Концентрированные эмульсии получают в основном диспергационными методами, размер их капель сравнительно велик и составляет от 10^{-6} м и выше (поэтому их относят к микрогетерогенным системам). Такие частицы дисперсной фазы хорошо видны в обычный микроскоп, они совершают броуновское движение тем более интенсивное, чем меньше их размер. Концентрированные эмульсии легко седиментируют, причем седиментация происходит тем быстрее, чем больше разность плотностей жидкостей, образующих эмульсию. Если дисперсная фаза обладает меньшей плотностью, чем среда, то наблюдается обратная седиментация – всплывание капель дисперсной фазы (образуются так называемые «сливки»). Концентрированные эмульсии агрегативно неустойчивы, они не могут существовать без присутствия в системе эмульгатора [11].

Высококонцентрированные или желатинированные эмульсии содержат свыше 74 % об. дисперсной фазы. Они стабилизированы адсорбционно-сольватными слоями ПАВ. Это придает им «твердообразное» состояние, текучесть их снижается, а прочность структуры существенно возрастает. В этих эмульсиях происходит деформирование капелек дисперсной фазы, в результате чего они приобретают форму многогранников, разделенных тонкими пленками – прослойками дисперсионной среды. Такие эмульсии при рассматривании в микроскоп похожи на соты. Минимальная толщина прослоек составляет порядка 100 \AA . При дальнейшем утончении пленки разрываются и система разрушается в процессе коалесценции. Вследствие плотной упаковки капелек высококонцентрированные эмульсии не способны к седиментации и обладают механическими свойствами, сходными со свойствами гелей. Поэтому их называют желатинированными [11, 12].

Согласно второй классификации различают:

1. **Эмульсии 1-го рода (прямые)** – капли органической жидкости (масла) распределены в водной среде. Такие эмульсии обозначают как м/в.

2. **Эмульсии 2-го рода (обратные)** – капли воды диспергированы в органической жидкости. Это эмульсии типа в/м.

3. **Множественные эмульсии** – дисперсная фаза содержит капли дисперсионной среды. Множественные эмульсии возникают в промежуточной области объемных соотношений, когда никакой тип эмульсии не является предпочтительным, и система в равной степени способна образовывать прямые и обратные эмульсии. Такие более сложные системы обозначают как м/в/м или в/м/в. Известны также пятикратные эмульсии типа м/в/м/в/м.

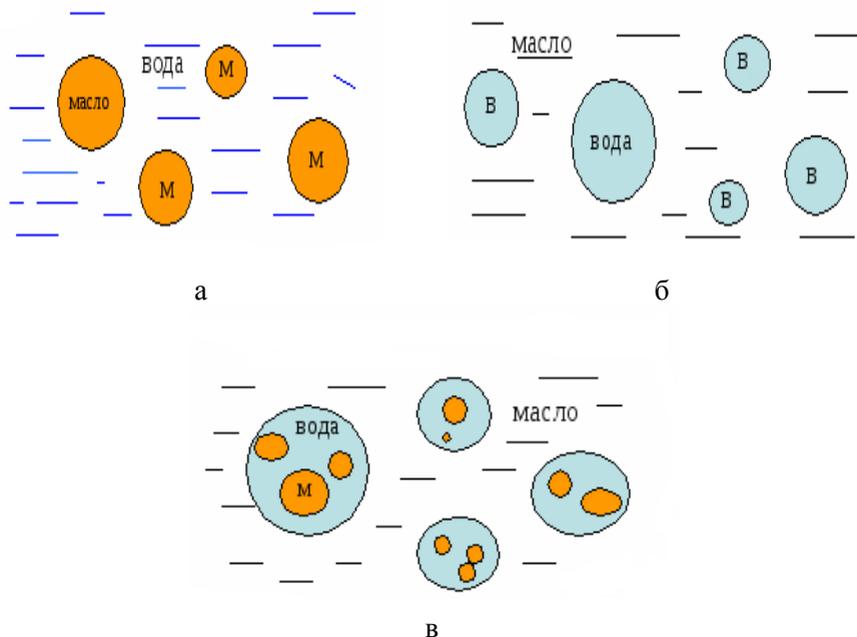


Рис. 1. Схематическое изображение эмульсий различных видов: а – прямая эмульсия; б – обратная эмульсия; в – множественная эмульсия [2]

Обычно эмульсии получают следующими методами:

1. Путем дробления капель. Этот метод осуществляется путем медленного прибавления диспергируемого вещества в дисперсную систему в присутствии эмульгатора при непрерывном и сильном перемешивании. Главными факторами, от которых зависит степень дисперсности частиц получаемой эмульсии и ее устойчивость, являются

скорость перемешивания, скорость введения диспергируемого вещества, его количество, природа эмульгатора и его концентрация, температура и рН среды.

2. Путем образования пленок и их разрыва на мелкие капли. Жидкость, образующая дисперсную фазу (например, масло) при медленном прибавлении образует пленку. Эта пленка разрывается пузырьками воздуха, выходящими из отверстия трубки, которые находятся на дне сосуда. Образуются мелкие единичные капли. Одновременно пузырьки воздуха энергично размешивают всю жидкость и этим способствуют дальнейшему эмульгированию. В настоящее время для получения концентрированной эмульсии «масло–вода» необходимо использование ультразвука [11, 13].

1.1.2. Наноэмульсии

Наноэмульсии (НЭ) являются эмульсиями со средним диаметром частиц – от 50 до 500 нм. Частицы могут существовать в эмульсиях типа «масло в воде» и «вода в масле», в которых ядром частицы являются масло или вода. НЭ также называют миниэмульсиями, ультрадисперсными эмульсиями и субмикронными эмульсиями. Размер частиц зависит от состава эмульсии. Это системы, не имеющие двойного преломления при направлении на них лучей поляризованного света, прозрачные или полупрозрачные.

Наноэмульсии – термодинамически нестабильные системы, так как изменение свободной энергии (ΔG) при их образовании больше нуля. Межфазное натяжение на границе раздела фаз в НЭ, как правило, составляет 1^{-10} мН·м⁻¹. Поэтому величина слагаемого $\sigma\Delta A$ также больше $T\Delta S$, так как оно отражает увеличение поверхностной энергии при образовании новой поверхности диспергированных капель в уравнении

$$\Delta G = \sigma\Delta A - T\Delta S.$$

В отличие от НЭ в микроэмульсиях межфазное натяжение составляет всего 10^{-1} – 10^{-3} мН·м⁻¹. Поскольку при образовании НЭ изменение энергии Гиббса больше нуля, дисперсная система стремится к уменьшению поверхностной энергии, в результате в НЭ имеют место

процессы, аналогичные процессам, которые происходят при расслаивании обычных макроэмульсий [11, 14].

В отсутствие флокуляции капель дисперсной фазы для НЭ эти процессы нехарактерны, так как капли вовлечены в броуновское движение молекулами дисперсионной среды. Из-за стремления к возрастанию энтропии системы возникающий градиент концентрации капель при их осаждении или всплывании приводит к диффузии в противоположном направлении, и седиментация в НЭ не происходит.

В зависимости от типа эмульгатора различают электростатическую и стерическую стабилизацию НЭ. Основным механизмом снижения свободной энергии системы для большинства прямых НЭ является процесс оствальдова созревания (или изотермической перегонки) – укрупнение капель, при протекании которого мелкие капли исчезают, а крупные увеличиваются в размерах [11, 14].

Способы получения наноэмульсий:

1. Механическое диспергирование. Процесс проводится в периодическом режиме в традиционных перемешивающих устройствах. Для организации непрерывного режима и увеличения сдвигающего напряжения при диспергировании используют коллоидные мельницы. Наиболее популярны среди них проточные смесители фирмы «Silver-son».

2. Диспергирование под действием ультразвука. Формирование эмульсионных капель нанометрового размера при ультразвуковом воздействии происходит в результате разрыва кавитационных пузырьков и локального высвобождения значительной энергии. Этим методом можно получать только небольшие лабораторные объемы наноэмульсии, в противном случае необходимо дополнительное перемешивание.

3. Гомогенизация под давлением. Применяется чаще всего для эмульгирования систем с низкой и средней вязкостью. По способу организации потоков в камере диспергирования среди гомогенизаторов выделяют радиальные диффузоры, струйные диспергаторы и сопловые аппараты.

Время достижения равновесной адсорбции ПАВ обычно больше времени формирования новых капель в таких условиях диспергирования, поэтому для получения НЭ следует использовать ПАВ с очень высокой скоростью адсорбции на межфазной поверхности.

4. Микрофлюидные и мембранные методы. Микрофлюидные методы позволяют контролируемо создавать жидкие капли и газовые

пузырьки и перемещать их в микроканалах. В последнее время интенсивное развитие микрофлюидных методов связано с перспективностью создания лаборатории на чипе (lab on chip). Такие устройства позволяют миниатюризировать химические и биотехнологические процессы, транспортируя микроколичества жидкости в виде капель и пузырьков через сеть микроканалов к определенному участку, а затем проводить экспресс-анализ содержимого капель. Проводятся исследования по созданию таких устройств для выделения белков, анализа ДНК, ферментов, для инкапсулирования клеток, создания биосенсоров.

Мембранные методы эмульгирования, как и микрофлюидные, относятся к методам «индивидуального» формирования капель, в отличие от методов эмульгирования в турбулентном режиме при разрыве потока жидкости. В мембранных методах капли внутренней фазы эмульсий образуются при выдавливании жидкости из множества пор или микроканалов в мембране. При одностадийном эмульгировании капли формируются на границе раздела мембрана/непрерывная фаза при продавливании дисперсной фазы через мембрану. Для получения эмульсий с более мелкими каплями внутренней фазы проводят мембранное эмульгирование с предварительным диспергированием – грубодисперсную эмульсию пропускают через мембрану с размерами пор значительно меньшими, чем размер капель в грубой эмульсии [11, 14].

5. Метод температурной инверсии фаз. Основан на специфическом свойстве ПАВ изменять афинность к воде и маслу в зависимости от температуры. (Афинность – это термодинамическая характеристика, количественно описывающая силу взаимодействия веществ, т. е. степень их сродства). При низких температурах молекулы этоксилированных ПАВ гидрофильны из-за гидратации полярных групп. Площадь, занимаемая гидратированными полярными группами больше площади, занимаемой гидрофобными углеводородными цепями. Поэтому монослой ПАВ изгибается и образуют эмульсии типа м/в. При повышении температуры этиленоксидные группы легко дегидратируются, в результате молекулы становятся липофильными. В этом случае площадь, занимаемая углеродными цепями, становится больше площади, занимаемой полярными группами, и предпочтительным становится образование эмульсий типа в/м.

6. Метод инверсии фаз при изменении состава системы. Основан на том, что при постоянной температуре в эмульсионную систему добавляют вещества, изменяющие ее гидрофильно-липофильный баланс. При этом происходит спонтанное изменение радиуса кривизны

монослоя ПАВ, приводящее к катастрофическому обращению фаз в эмульсии. Например, при постепенном добавлении водной фазы в органическую сначала происходит образование капель воды в масле. Увеличение количества водной фазы сверх определенного предела приведет к инверсии фаз, и сформируются капли органической фазы в водной среде [11, 14].

1.1.3. Микроэмульсии

В настоящее время принято считать, что МЭ представляют собой гомогенные, оптически прозрачные или слегка опалесцирующие термодинамически устойчивые дисперсии воды в масле (в/м) или масла в воде (м/в), стабилизированные за счет введения ПАВ, часто в сочетании с со-ПАВ [5, 8, 15–17]. Они обладают низким поверхностным натяжением и малым размером капель и, как правило, образуются спонтанно, путем смешивания масляной фазы с водной фазой. Асимметричное (дифильное) строение МЭ приводит к тому, что ПАВ оказываются родственными обоим контактирующим фазам: хорошо гидратируемая полярная группа обуславливает их родственность по отношению к воде, а углеводородная цепь – к неполярной фазе (маслу). Это свойство МЭ вызывает интерес для фармакологических исследований.

Выделен ряд преимуществ МЭ:

1. Достаточно быстрый и легкий способ получения, не требующий механического вмешательства, за счет спонтанного характера образования, возникающего из-за сверхнизкого межфазного натяжения. Поскольку размер капель составляет менее 25 % от длины волны видимого света, микроэмульсии прозрачны [18].

2. Способность к повышенной растворимости лекарственного средства (в том числе липофильных препаратов), оптимальная биодоступность и удобство в использовании (они могут быть получены в виде пены, кремов, жидкостей и спреев) [11].

3. Термодинамическая стабильность систем. В то время как эмульсии подвержены процессам деградации (коалесценции, коагуляции, изотермической перегонки, флокуляции, седиментации и фазовому разделению), МЭ обладают устойчивостью к таким процессам и имеют потенциально бесконечное время жизни [5, 19].

4. Предпочтительность в разработке устойчивой и контролирующей высвобождение коллоидной лекарственной системы [6, 9].

Параллельно с описанными преимуществами МЭ в фармакологическом применении также можно выделить и недостатки, требующие должного внимания при их использовании:

1. Избыточная концентрация ПАВ может привести к токсичному действию МЭ (особенно в отношении слизистой оболочки).

2. Использование избыточного количества ПАВ и дополнительного введения со-ПАВ увеличивает стоимость системы для производства [5, 8].

Микроэмульсии имеют гораздо большую площадь поверхности и свободную энергию, чем макроэмульсии, что делает их эффективной транспортной системой [20].

В отличие от эмульсий микроэмульсии очень стабильные системы. Стабильность означает, что размер капель остается неизменным в течение продолжительного времени. Чтобы понять причины устойчивости микроэмульсий, представим изменение энергии Гиббса ΔG при диспергировании одной жидкости в другой уравнением

$$\Delta G = \sigma \Delta A - T \Delta S,$$

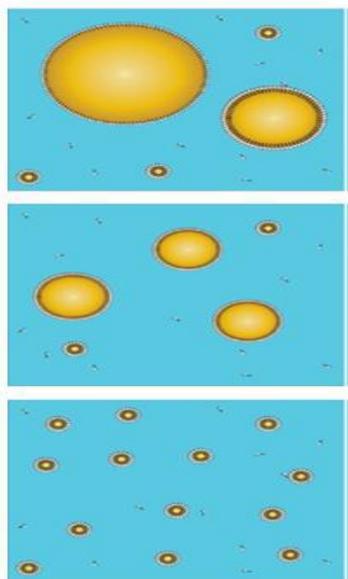
где σ – межфазное натяжение на границе масло/вода, мН/м; ΔA – изменение площади поверхности раздела между несмешивающимися жидкостями, м²; ΔS – энтропия диспергирования, Дж/К; T – температура, К.

Для того чтобы дисперсия была термодинамически стабильной, значение ΔG должно быть < 0 . Микроэмульгирование сопровождается резким увеличением площади поверхности раздела A [11, 21]. Таким образом, стабильность является следствием низкого межфазного натяжения (σ) ($\sim 10^{-2} - 10^{-3}$ мН/м), которое способно скомпенсировать увеличение площади поверхности раздела (A), то есть $T \Delta S > \sigma \Delta A$ [4, 22, 23].

Поскольку возникновение термодинамически стабильной фазы основано на принципах самоорганизации ПАВ, микроэмульсионные фазы во многом сходны с другими фазами ПАВ, например мицеллярными растворами и жидкокристаллическими фазами. Микроэмульсии могут образовываться в смесях индивидуального ПАВ, масла и воды, но во многих случаях для их образования требуется введение второго поверхностно-активного вещества, так называемого со-ПАВ, напри-

мер спирта с гидрофобным радикалом среднего размера. В некоторых случаях для получения микроэмульсии в систему, кроме основного ПАВ, необходимо вводить соли или соразтворители, введение которых уменьшает поверхностное натяжение и критическую концентрацию мицеллообразования [24].

Во многих источниках эмульсии классифицируют в зависимости от размера диспергированных частиц на макроэмульсии, МЭ и наноэмульсии.



Макроэмульсии
 $d = 500 \text{ нм} - 1500 \text{ мкм}$

Наноэмульсии
 $d = 50 - 500 \text{ нм}$

Микроэмульсии
 $d = 10 - 100 \text{ нм}$

Рис. 2. Схематическое изображение макро-, микро- и наноэмульсии [16]

При этом следует отметить, что в настоящее время не существует единого мнения ученых о размере частиц микро- и наноэмульсий. В работах [16, 25–27] размер частиц наноэмульсий выше, чем МЭ. Р. Хегде с соавторами считают, что МЭ соответствует размер частиц от 5 до 200 нм [15]. В. Сингх с соавторами в своей работе выделяют миниэмульсии с размерами частиц от 20 до 200 нм и МЭ с размерами частиц от 10 до 100 нм [26]. К. Лии определяет размеры частиц МЭ до 10 нм [8]. В работе [28] микро- и наноэмульсии имеют одинаковые

размеры от 1 до 100 нм. В наших работах мы придерживаемся мнения, что МЭ – это системы с размерами частиц от 10 до 100 нм.

Обобщая написанное выше, различия между макро-, микро- и наноэмульсиями можно свести в табл. 1.

Таблица 1

Основные различия между эмульсиями

Свойство	Макроэмульсии	Наноэмульсии	Микроэмульсии
Прозрачность	Непрозрачные	Прозрачные, слегка опалесцирующие	Прозрачные, неопалесцирующие
Стабильность	Неустойчивы	Неустойчивы	Термодинамически стабильны
Размер частиц	≥ 500 нм	50–500 нм	10–100 нм
Образование	Требует затрат энергии	Требует затрат энергии	Спонтанное эмульгирование
Межфазное натяжение	От $50 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$	$1\text{--}10 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$	Стремится к $0 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$

Несмотря на принятые обозначения в Международной классификации обозначения (нано – это 10^{-9} , микро – 10^{-6}), согласно исторически сложившимся тенденциям в научной литературе микроэмульсии имеют нанометровые размеры и в данном случае префикс «микро» не означает 10^{-6} .

1.2. Основы теории образования и классификации микроэмульсий

1.2.1. Классификация микроэмульсий

Винзор выделил четыре основных типа фазовых равновесий в 1948 году [29]. Исходя из этого, МЭ могут быть разделены на четыре типа (рис. 3):

I тип (Winsor I/WI) – двухфазная система, нижняя фаза которой представляет собой МЭ м/в, находящуюся в равновесии с избытком масла.

II тип (Winsor II/WII) – двухфазная система, верхняя фаза которой является МЭ в/м, находящейся в равновесии с избытком воды.

III тип (Winsor III/WIII) – трехфазная система, в которой промежуточная фаза представляет собой биконтинуальную МЭ, находящуюся в равновесии с избытками масла (верхняя фаза) и воды (нижняя фаза).

IV тип (Winsor IV/WIV) – макроскопически однофазная система, представляющая собой МЭ, которая в зависимости от соотношения компонентов может быть прямой, биконтинуальной или обратной.

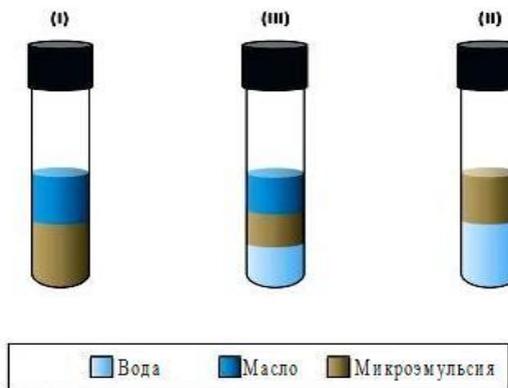


Рис. 3. Классификация микроэмульсий по Винзору [16]

В зависимости от того, какая жидкость образует макрофазу, по аналогии с эмульсиями среди микроэмульсий выделяют также три основных типа:

1. Обратные мицеллы или микроэмульсии «вода в масле». ПАВ в этом случае растворяется в органическом растворителе, при этом образуются сферические агрегаты, называемые обратными мицеллами. Они могут образовываться как в отсутствии, так и в присутствии воды. В отсутствии воды агрегаты очень маленькие, при ее наличии агрегаты ПАВ значительно больше. Вода сольбилизируется внутри оболочки, образованной полярными группами ПАВ и образует так называемый «водный пул», который характеризуется величиной W ,

равной молярному отношению количества солюбилизированной воды к ПАВ. Агрегаты, содержащие небольшое количество воды ($W < 15$), обычно называют обратными мицеллами, тогда как агрегаты с $W > 15$ – микроэмульсиями [30].

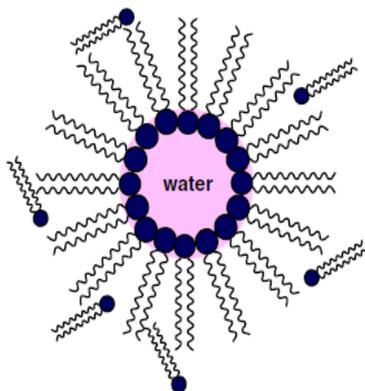


Рис. 4. Схематическое представление микроэмульсии «вода в масле» [31]

Нанокapли обратных микроэмульсий чаще всего используются как темплаты для синтеза различных неорганических наночастиц, а также как биореакторы [31].

2. Прямая МЭ типа «масло в воде» образуется при диспергировании капелек масла в воде. При таком типе МЭ ПАВ растворяется в воде. Для стабилизации чаще всего используется смесь анионного и неионогенного ПАВ.

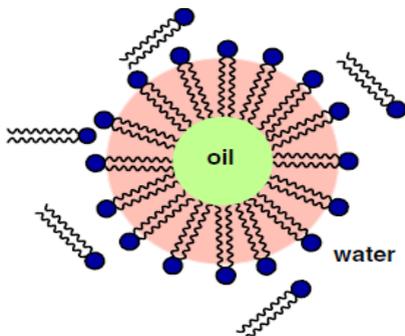


Рис. 5. Схематическое представление микроэмульсии «масло в воде» [31]

3. Биконтинуальная МЭ представляет собой динамически переплетенные сетки масла и воды, стабилизированные монослоем ПАВ на границах раздела фаз, и характеризуется высокими коэффициентами диффузии обоих растворителей. При этом межфазная поверхность имеет нулевую среднюю кривизну. Диффузия молекул ПАВ в биконтинуальных МЭ происходит с коэффициентами диффузии порядка 10^{-10} м²/с, т. е. гораздо быстрее, чем в МЭ капельного типа [32, 33].

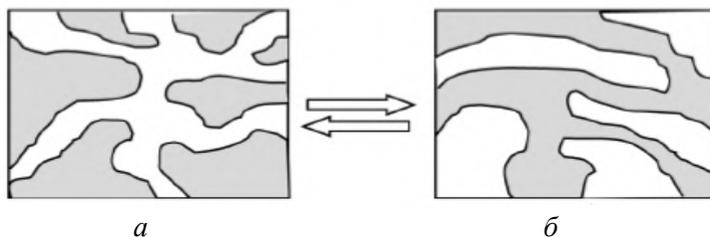


Рис. 6. Схематическое представление биконтинуальных микроэмульсий: а – биконтинуальная структура, богатая водой; б – биконтинуальная структура, богатая маслом [31]

1.2.2. Современные теории образования микроэмульсий

Известны три основные теории образования МЭ:

1. Теория межфазных или смешанных пленок.
2. Теория солюбилизации.
3. Термодинамическая теория.

В теории смешанных пленок считается, что межфазная пленка демонстрирует неодинаковое поведение на границе раздела в отношении водной и масляной фазы. ПАВ и со-ПАВ вместе образуют сложную пленку на границе раздела масло–вода и, таким образом, создают капельки МЭ [8, 34, 35].

Теория солюбилизации рассматривает МЭ как набухшие мицеллярные системы, в которых вода или масло солюбилизуют структуры мицелл с образованием однофазной системы [8, 34, 35].

Согласно термодинамической теории МЭ образуется спонтанно из-за низкой величины межфазного натяжения, за счет диффузии ПАВ в межфазном слое и большого вклада энтропии, которая зави-

сит от смешивания одной фазы в другой в виде многочисленных мелких капелек [8].

Однако, несмотря на все теории образования МЭ, уменьшение межфазной свободной энергии до очень низкого значения имеет первостепенное значение в формировании МЭ. Поверхностное натяжение – это основная характеристика границы раздела двух жидкостей. При сливании двух несмешивающихся жидкостей вместе, они, как правило, вступают в контакт с наименьшей площадью поверхности, чтобы уменьшить избыток своей потенциальной энергии на границе раздела фаз (поверхностную энергию) [36, 37].

1.3. ПАВ в микроэмульсионных системах. Смеси ПАВ. Концепция ГЛБ

1.3.1. ПАВ для стабилизации микроэмульсий

Выбор ПАВ является одним из наиболее важных шагов при получении микроэмульсионной системы. В МЭ солюбилизация масел намного больше, чем в большинстве мицеллярных растворах. Одна молекула ПАВ может растворить 10–30 молекул масла (МЭ м/в) или 10–300 молекул воды (МЭ в/м). ПАВ должны солюбилизировать и уменьшать поверхностное натяжение до ультранизкого уровня ($<10^{-3}$ мН/м) между масляным и водным фазами. Именно очень низкое межфазное натяжение приводит к спонтанной эмульсификации масла и воды или наоборот. Концентрация ПАВ должна быть достаточно высокой (10–40 %), чтобы стабилизировать нанокapли с сверхнизким межфазным натяжением. Кроме того, расположение ПАВ в воде, масле и поверхности раздела фаз имеет очень важное значение для образования МЭ. ПАВ должны обладать подходящим фазовым поведением и быстрым временем равновесия/коалесценции, чтобы минимизировать перенос массы и кинетические эффекты [15].

По химической природе ПАВ делятся на катионоактивные, анионоактивные, цвитер-ионные и неионогенные. При эмульгировании одной фазы в другой действует правило Банкрофта: дисперсной средой становится та, в которой лучше растворимо поверхностно-активное вещество, следовательно, водорастворимые ПАВ – это стабилизаторы прямых эмульсий, а маслорастворимые ПАВ – стабилизаторы обратных эмульсий.

Анионные отрицательно заряженные ПАВ слабо взаимодействуют с поверхностью кожи, имеющей отрицательный потенциал заряда (минус с минусом, как известно, отталкиваются). Поэтому анионные ПАВ дерматологически достаточно безопасны для кожи человека. К ним можно отнести соли жирных кислот, также называемые мылами. Алкилсульфаты являются хорошими эмульгаторами и в сочетании с соответствующими жирными спиртами служат для получения достаточно стабильных эмульсионных систем. Анионный характер имеют также смешанные эфиры глицерина с жирными кислотами, лимонной или молочной кислотой [38].

В работе [39] для образования обратных микроэмульсий использовали анионное ПАВ – Аэрозоль ОТ (АОТ, натриевая соль ди-(2-этилгексилового) эфира сульфоянтарной кислоты). Это ПАВ удобно тем, что, благодаря наличию в его молекуле двух углеводородных цепей для образования стабильных агрегатов с минимальным поверхностным натяжением между водой и масляной фазой, не требуется добавления со-ПАВ. Длина молекулы АОТ составляет 1,1 нм, а площадь сульфонатной группы – 0,55 нм².

Катионные положительно заряженные ПАВ образуют более прочные связи с отрицательно заряженными функциональными группами белков, липидов, фосфолипидов и других соединений липидного биослоя человека (минус с плюсом, как известно, притягиваются). Но при их использовании необходимо учитывать то, что катионные ПАВ – это наиболее токсичные и наименее биологически разлагаемые из всех известных ПАВ [40], поэтому они применяются в фармацевтических средствах реже.

Неионные ПАВ могут использоваться как в/м, так и м/в эмульгаторы, в зависимости от гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) [41]. К неионным ПАВ, используемым в качестве стабилизаторов биосовместимых МЭ, можно отнести твины, этоксилаты, спирты и алкилфенолы. Преимущество неионных ПАВ перед ионными в том, что они не диссоциируют на ионы в водном растворе. Общим для этих веществ является то, что их гидрофильные группы образуются преимущественно из гидроксильных групп и полиэтиленгликолевых звеньев. Микроэмульсии, полученные добавлением ПАВ неионогенной природы, обладают большей солюбилизующей емкостью в сравнении с анионными ПАВ [42].

В работе [43] для образования наноэмульсий и микроэмульсий использовали неионное ПАВ – TWEEN 80, а в качестве со-ПАВ –

пропиленгликоль. Установлено, что наноэмульсии являлись термодинамически нестабильными и переходили в микроэмульсии при добавлении пропиленгликоля, с повышением концентрации ПАВ солюбилизующая способность увеличивалась. Таким образом, увеличивалась растворимость лимонного масла в воде и образование стабильной микроэмульсии.

Применение микроэмульсии для доставки антибиотика ацикловира в клетки кожи описаны в публикации [44]. В качестве стабилизаторов микроэмульсии использовали смесь неионогенных ПАВ – TWEEN 20 (основное ПАВ) и SPAN 20 (со-ПАВ) в различных пропорциях. Оптимальное соотношение ПАВ/со-ПАВ, при добавлении которого наблюдалась стабильная, прозрачная микроэмульсия, было получено с помощью трехфазной диаграммы и составляло 3:1.

Авторами статьи [45] были созданы и исследованы микроэмульсии для доставки плохо растворимых в воде лекарственных средств – сульфамеразина и индометацина. В качестве масляной фазы использовали соевое масло, а стабилизатора микроэмульсии – смесь трех ПАВ: фосфатидилхолина, олеата натрия, и ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло. Был получен широкий спектр прозрачных стабильных микроэмульсий в различных концентрациях биологически совместимых компонентов с размером капли 100 нм, в которые удалось ввести достаточно большие концентрации сульфамеразина ($C = 22,0$ мг/мл) и индометацина ($C = 62,3$ мг/мл).

В последнее время актуальным направлением в создании микроэмульсий для трансдермальной доставки лекарственных средств является введение в МЭ цвиттер-ионного ПАВ – лецитина [46, 47]. Лецитин считается идеальным поверхностно-активным веществом из-за его биологической совместимости, низкой токсичности и способности улучшить поглощение лекарственных средств [48].

Молекула лецитина является естественной, биологически совместимой молекулой. В присутствии воды могут сформироваться различные надмолекулярные структуры, которые могут иногда изменяться при помощи некоторых полимерных веществ и растворителей или применяя другие методы, чтобы смодулировать актуальную доставку лекарственных средств. Вследствие подобия биомембранному составу лецитин признан неаллергическим, биосовместимым усилителем проникания [49].

В статье [50] были описаны два типа микроэмульсий (м/в и в/м) для введения лидокаина в кожу. В качестве стабилизатора использо-

вали лецитин. Исследование показало, что в системе м/в микроэмульсии увеличение концентрации лидокаина в коже связано с образованием прямых мицелл и увеличением солюбилизующей способности препарата из-за добавления лецитина, а в системе в/м увеличение концентрации лидокаина связано с образованием обратных мицелл и увеличением проникания в кожу.

Другие характеристики ПАВ, необходимые в системах доставки, включают отсутствие или очень низкую токсичность по отношению к органам человека (особенно в областях слизистых оболочек) и способность к биологическому разложению. В табл. 2 представлен перечень ПАВ, который может быть использован для синтеза фармакологических и медицинских МЭ [15].

Таблица 2

Список ПАВ, наиболее часто используемых в фармакологической и/или медицинской микроэмульсии

Группа	Представитель
Лецитин и лецитиновые производные	Чистые фосфолипиды (например, соевый фосфатидилхолин) и смешанные фосфолипиды, холат натрия, гидроксированные фосфолипиды/лецитин
Глицериновые эфиры жирных кислот	Полиглицериновые эфиры жирных кислот, полиглицерол полирицинолеат, эфиры жирных кислот и пропиленгликоля (например, полиоксиэтиленглицерин тририцинолеат, монобутиловый глицерин)
Сорбитановые эфиры жирных кислот	Пролет 20 (сорбитанмонолаурат) Span 80 (сорбитанмоноолеат)
Полиоксиэтилensorбитан Эфиры жирных кислот	Твин 20 (полиэтиленгликоль сорбитанмонолаурат) Твин 80 (полиэтиленгликоль сорбитанмоноолеат)
Другие (потенциальные ПАВ)	Пропиленгликоль ПЭГ 200

1.3.2. Синергетическое действие ПАВ

По сравнению с растворами индивидуальных поверхностно-активных веществ (ПАВ), их смеси демонстрируют большую разнообразность возможного поведения. В частности, при смешении ПАВ могут наблюдаться синергетические эффекты, выражающиеся в том, что в растворе фиксируются определённые параметры, которые отсутствуют или выражены значительно слабее для растворов индивидуальных ПАВ [10].

Многочисленные исследования показали, что сила взаимодействия между ПАВ повышается в следующем ряду: неионогенный < неионогенный + цвиттер-ионный < цвиттер-ионный + катионный < цвиттер-ионный + анионный < анионный + катионный.

Наиболее сильные синергетические эффекты типичны для смешанной системы анионных и катионных ПАВ, однако о синергизме в смеси неионогенных и ионных ПАВ также известно.

Авторами статьи [51] исследованы процессы самоорганизации в смешанных водных растворах цвиттер-ионного ПАВ – олеиламидо-пропилбетаина (ОАПБ) и анионного ПАВ – додецилбензолсульфоната натрия (ДБСН), и установлено что в данных растворах наблюдаются синергетические эффекты снижения поверхностного натяжения, обусловленные электростатическим притяжением между молекулами цвиттер-ионного и анионного ПАВ.

В работе [52] была разработана и изучена микроэмульсия как транспортное средство для трансдермального применения винпоцеина. В качестве масляной фазы была использована олеиновая кислота, в качестве основного ПАВ – глицерил каприлат (Labrasol), со-ПАВ – моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Transcutol P). Были построены псевдотроичные диаграммы для получения диапазона концентрации каждого компонента для формирования микроэмульсии, исследованы различные отношения ПАВ/со-ПАВ и их влияние на растворимость винпоцеина в микроэмульсии. Установлено, что смесь ПАВ/со-ПАВ дает наилучшую растворимость и проникновение препарата в отличие от индивидуальных ПАВ.

В статье [53] были исследованы синергетические эффекты в микроэмульсии, составленной из лецитина и Тритон X-100, как смеси ПАВ, изопропилмиристата и воды. Подобное образование микроэмульсии свидетельствует о том, что смешивание двух ПАВ различной природы образует более широкую микроэмульсионную область

по сравнению с системами индивидуальных ПАВ. В смешанных системах наблюдается синергетическое действие, которое влияет на образование трехфазной системы, обладающей хорошим гидрофильно-липофильным балансом и максимальной солубилизирующей способностью, которая не может быть получена с лецитином или Тритоном X-100 в отдельности.

Таким образом, влияние смесей ПАВ на различные физико-химические процессы в дисперсных системах (мицеллообразование, адсорбцию, солубилизацию, стабилизирующее действие) представляет значительный интерес при исследовании процессов самоорганизации. Это связано с тем, что смеси позволяют более разнообразно и эффективно регулировать свойства дисперсных систем и протекающие в них процессы по сравнению с индивидуальными ПАВ [54, 55]. При этом остро встает вопрос об оптимальных соотношениях ПАВ в смеси.

Для подбора соотношений ПАВ в смеси действует принцип аддитивности гидрофильно-липофильного балланса (ГЛБ) входящих в них компонентов [56]:

$$\text{ГЛБ}_{\text{смеси}} = W_1 \cdot \text{ГЛБ}_1 + W_2 \cdot \text{ГЛБ}_2,$$

где $\text{ГЛБ}_{\text{смеси}}$ – значение ГЛБ смеси ПАВ; W_1 и W_2 – массовые доли ПАВ в смеси; ГЛБ_1 и ГЛБ_2 – величины ГЛБ ПАВ.

Однако в настоящее время показано, что использование только параметра ГЛБ для многих композиционных систем недостаточно, так как в ряде случаев имеют место сильные межмолекулярные взаимодействия молекул ПАВ, в результате которых одно из ПАВ может вытесняться из смешанных мицелл.

Например, в статье [57] изучена адсорбция на поверхности раствор–воздух и мицеллообразование в водных растворах бинарных смесей неионогенного (Тритон X-100, TX-100) и катионных ПАВ (додецилтриметиламмонийбромид (DTAB) и его «димера» дибромид N,N'-бис(N-додецил,N,N-диметил)-1,2-диаммонийэтана (ди-DDAB)). С использованием модели регулярных растворов Рубина и Розена определены параметры взаимодействия и состав смешанных мицелл и адсорбционных слоев. Установлено, что поведение смеси TX-100 – DTAB определяется поведением более сильного ПАВ (TX-100), который вытесняет второй компонент из смешанных мицелл и адсорбции.

онных слоев, тогда как для смеси ТХ-100 и ди-DDAB обнаружены синергетические эффекты при мицеллообразовании и адсорбции.

Одной из главных характеристик взаимодействия ПАВ является параметр взаимодействия β , представленный в работах В. М. Розена [58–60] и представляющий меру отклонения поведения смеси от идеального. Если β отрицателен – присутствуют силы притяжения между ПАВ, наблюдается синергизм процесса мицеллообразования. Положительные значения, наоборот, говорят об отталкивании или антагонизме. Чем больше абсолютное значение параметра β , тем сильнее силы отталкивания или притяжения [58].

Авторами статьи [61] было исследовано взаимодействие N-лаурилсаркозината натрия с N-цетилпиридиний хлоридом и N-додецилпиридиний хлоридом в водных смесях. В них наблюдали сильное взаимодействие между анионными и катионными поверхностно-активными веществами. Параметр взаимодействия β для широкого диапазона составов был отрицательным. Обнаружено, что смешанные системы имеют гораздо более низкую критическую концентрацию мицеллообразования (ККМ) и поверхностное натяжение при ККМ. Синергизм смесей ПАВ наблюдается при их адсорбции.

В статье [62] изучены процессы адсорбции и мицеллообразования в водных растворах бинарных и тройных смесей поверхностно-активных веществ различной природы. С использованием термодинамических подходов Рубина и Розена рассчитаны параметры взаимодействия в смесях. Для анализа поведения тройных смесей ПАВ применяли псевдобинарные подходы Рубина и Розена. Отрицательные значения параметров взаимодействия свидетельствуют о наличии синергизма при мицеллообразовании и адсорбции на границе раствор–воздух в изученных смесях.

Авторами статьи [63] изучены синергетические эффекты различных смесей ПАВ растительного и синтетического происхождения, такие как чайный сапонин (ТС)–неионногенное ПАВ, цетилтриметиламмоний бромид (СТАВ)–катионное ПАВ, лаурилсульфат натрия (SDS)–анионное ПАВ, полиоксэтилен монододециловый эфир (Brij35)–неионное ПАВ, рассчитаны критические концентрации мицеллообразования (ККМ) и параметры взаимодействия β . Было установлено, что в системах ТС-СТАВ и ТС-SDS явление синергизма повлияло на снижение поверхностного натяжения и образование смешанных мицелл. Однако никакой синергизм не произошел в смеси ТС–

Brij35, хотя единственная разница между ними в структуре молекулы – головная группа.

В статье [64] были получены микроэмульсии низкой вязкости, стабилизированные смесью неионных ПАВ: ПЭГ 8-каприлик глицериды (Labrasol) – основное ПАВ, октоксинол-12 и полисорбат-20 с добавлением и без ПЭГ-40 гидрогенизированного касторового масла – со-ПАВ. В качестве масляной фазы был использован изопропил миристат. Исследование поведения фаз проводилось с помощью псевдотроичных систем Labrasol/со-ПАВ/масло/вода в различных соотношениях ПАВ/со-ПАВ. Мощный синергизм проявлялся в микроэмульсиях с соотношением ПАВ/со-ПАВ 40:60, 50:50, 60:40 и 80 % воды.

В статье [65] были исследованы микроэмульсии на основе масла чайного дерева, с добавлением смеси ПАВ: лаурата сахарозы (SL) – основное ПАВ, пропиленгликоля (PG) в различных соотношениях. С помощью троичных диаграмм были исследованы фазы микроэмульсий, и самая стабильная и прозрачная микроэмульсия наблюдалась при соотношении ПАВ/со-ПАВ=3:1. Эта микроэмульсия является хорошим средством трансдермальной доставки для плохо растворимых в воде антиоксидантов и антимикробных средств из-за синергетического действия ПАВ и со-ПАВ.

Авторами статьи [66] был исследован эффект анионного ПАВ (лаурилсульфата натрия) на формировании и поведении фазы систем масло/моноалкилглицерин/пропиленгликоль/вода. Влияние смеси ПАВ на поведении фазы и концентрации воды или масла в системах были изучены при трех температурах (50; 55; 60 °C). Измерение проводимости, спектроскопия FT-IR и методы калориметрии были применены, чтобы определить структуру и тип сформированных микроэмульсий. Измерение размеров капелек микроэмульсии характеризовалось динамическим рассеянием света. Было заявлено, что концентрация лаурилсульфата натрия имеет сильное влияние на форму и степень областей микроэмульсии. Добавление ионного ПАВ к смеси с неионным способствует увеличению области формирования микроэмульсии в диаграммах фазы. Было показано, что присутствие в системах более мягкого ПАВ, чем моноалкилглицерин, вызвало увеличение содержания воды в микроэмульсиях. Установлено что, в зависимости от температуры и концентрации смеси ПАВ возможно получить микроэмульсию типа в/м с рассеянным распределением размера частиц в пределах от 20–50 нм и содержащий воду на приблизительно 17–38 % в системе.

Таким образом, наличие специфических взаимодействий между молекулами (ионами) ПАВ различных типов могут приводить к усилению или ослаблению действия смеси в отношении какого-либо свойства системы [57]. Такое неидеальное поведение растворов смесей ПАВ требует детального изучения с целью получения желательных структур, не прибегая к синтезу новых веществ. Несмотря на возникший в последнее время интерес к исследованию смесей ПАВ, в них в основном рассматривается поведение на границе водный раствор/воздух в мицеллярных системах. Закономерности образования различных самоорганизующихся структур ПАВ в системах жидкость/жидкость в настоящее время практически не изучены. Отсутствуют комплексные подходы, учитывающие как ГЛБ смеси, так и параметр взаимодействия [55].

В наших работах [55, 67] на примере смеси ПАВ лецитина и пропиленгликоля мы впервые совместили два подхода: принцип ГЛБ и исследование синергизма путем расчета параметра взаимодействия. Получение микроэмульсионных систем возможно только при критических, стремящихся к нулю значениях межфазного натяжения на границе вода/масло, тогда как для синтеза мезоморфных соединений это условие не обязательно. В связи с этим измерено межфазное натяжение методом висящей капли смесей лецитина и пропиленгликоля на границе вода/вазелиновое масло при различных массовых соотношениях, рассчитанных согласно принципу аддитивности ГЛБ (5, 6, 7, 8). Минимальные значения межфазного натяжения наблюдаются при ГЛБ смеси равным 7 для лецитина с пропиленгликолем. Следовательно, можно предположить, что это оптимальное соотношение ПАВ:со-ПАВ, обеспечивающее максимальную активность ПАВ и образование стабильных микроэмульсионных систем. Отклонение от линейности может быть обусловлено образованием компонентами смеси энергетически выгодных структур и свидетельствует о наилучшем синергетическом эффекте [55].

Для объяснения поведения ПАВ в зависимости от ГЛБ смеси мы воспользовались подходом Розена [58]. Согласно ему, природа и сила взаимодействия между двумя поверхностно-активными веществами могут быть определены, при вычислении параметров взаимодействия β^σ в смешанных адсорбционных слоях, которые находятся с помощью графиков зависимостей межфазного натяжения (γ) от концентрации (С) водных растворов отдельных ПАВ и их смеси. Чем ниже значение

β^σ , тем взаимодействие сильнее. Параметр взаимодействия прямо пропорционален энергии взаимодействия между молекулами ПАВ одинакового и разного типа.

$$\beta^\sigma = (E_{11} + E_{22} - 2E_{12}) / RT,$$

где E_{11} , E_{22} – энергии взаимодействия между молекулами ПАВ одного типа; E_{12} – энергия взаимодействия между молекулами ПАВ разного типа.

Параметр взаимодействия для смешанного формирования монослоя ПАВ на границе вода/масло, может быть вычислен по следующим формулам:

$$\frac{(X_1^\sigma)^2 \ln\left(\frac{\alpha C_{12}}{X_1^\sigma C_1}\right)}{(1 - X_1^\sigma)^2 \ln[(1 - \alpha)C_{12} / (1 - X_1^\sigma)C_2]} = 1,$$

$$\beta^\sigma = \frac{\ln(\alpha C_{12} / X_1^\sigma C_1)}{(1 - X_1^\sigma)^2},$$

где X_1 является мольной долей ПАВ 1 (лецитин) в полном смешанном монослое; C_1 , C_2 и C_{12} – молярные концентрации в фазах раствора ПАВ 1, ПАВ 2, и их смесь соответственно; α – мольная доля ПАВ 1 в смеси [55].

В результате расчетов выявлено, что β^σ лецитина и пропиленгликоля принимает отрицательные значения для всех соотношений ПАВ, что соответствует их синергетическому действию. Однако при соотношении ПАВ 1:1,27 (ГЛБ смеси 7) наблюдается минимум β^σ , что, вероятно, указывает на наиболее сильное взаимодействие и приводит к появлению минимума на зависимости межфазного натяжения смеси ПАВ от ГЛБ. Это позволяет предположить самопроизвольное образование МЭ систем при соотношении ПАВ 1:1,27 (ГЛБ смеси 7). Такое сильное взаимодействие может быть связано с наличием положительного заряда на атоме азота в структуре фосфатидилхолина, составляющего основу лецитина, с которым может связываться водород гидроксильной группы молекулы пропиленгликоля. При добавлении со-ПАВ происходит переориентация молекул лецитина за счет встраивания молекул пропиленгликоля между их молекулами, а углеводородные хвосты принима-

ют более вертикальное положение на границе вода/масло, за счет чего и происходит стабилизация системы (рис. 7).

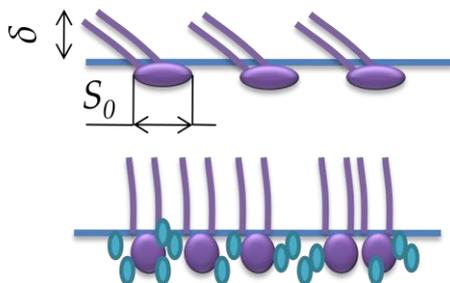


Рис. 7. Схематическое представление встраивания пропиленгликоля между молекул лецитина на границе жидкость/жидкость

Эти предположения были подтверждены расчетами адсорбционных характеристик исследуемых систем на границе вода/вазелиновое масло (табл. 3). Величины ККМ получены графически по излому на изотермах межфазного натяжения ПАВ.

Таблица 3

Адсорбционные характеристики систем

№	Состав	$\Gamma_{\infty} \cdot 10^6$, моль/м ²	$S_0 \cdot 10^{20}$, м ²	δ , нм
1	Вода/пропиленгликоль/ вазелиновое масло	4,24	39,1	0,38
2	Вода/лецитин / вазелиновое масло	12	13,8	10,7
3	Вода: пропиленгликоль / лецитин/вазелиновое масло	18	9,2	17,7

Согласно проведенным расчетам, при добавлении со-ПАВ увеличивается адсорбционная способность лецитина (Γ_{∞}), происходит, за счет изменения конформации, увеличение размера углеводородного фрагмента (δ) и уменьшение полярной части молекулы ПАВ (S_0).

Ранее в наших работах [68, 69] были построены фазовые диаграммы вода/лецитин/пропиленгликоль/вазелиновое масло при различном соотношении ПАВ/со-ПАВ: 2:1, 1:1 и 1:2. Наиболее широкая область микроэмульсий наблюдалась при соотношении леци-

тин/пропиленгликоль 1:1, что, возможно, объясняется близким к минимальному значением параметра β^σ и согласуется с полученными результатами.

Для подтверждения описанного выше предположения о взаимосвязи принципа ГЛБ и параметра взаимодействия и их влияния на характер образующихся структур, были получены системы вода/лецитин/пропиленгликоль/вазелиновое масло при постоянном составе воды и масла и массовых концентрациях смеси ПАВ, соответствующих различным ГЛБ.

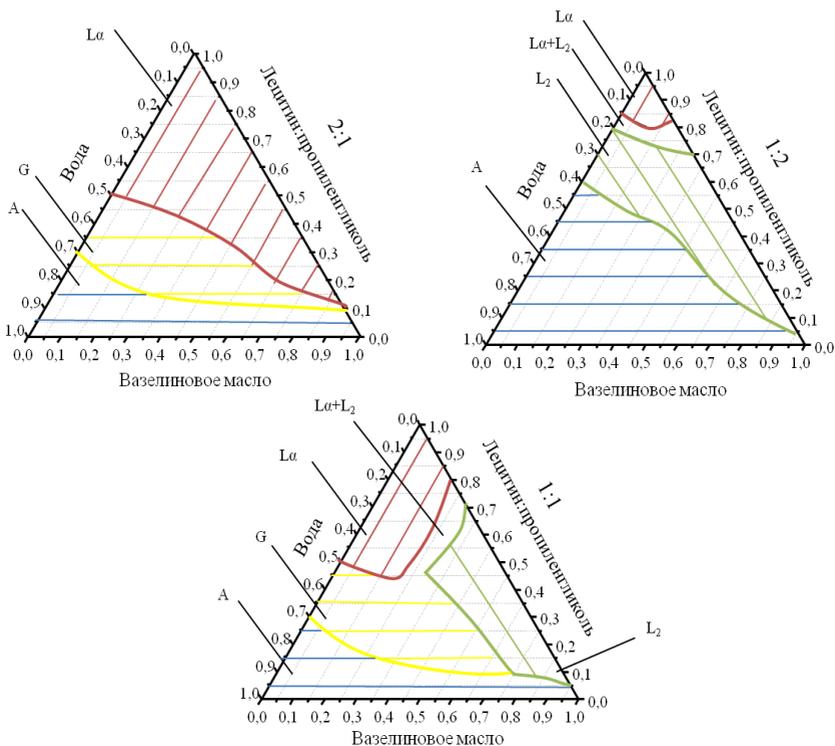


Рис. 8. Диаграмма вода/лецитин/пропиленгликоль/вазелиновое масло при различном соотношении лецитин: пропиленгликоль, где L_a – область лиотропного жидкого кристалла; L_2 – область обратной микроэмульсии; G – область лецитинового органогеля (цилиндрические мицеллы); A – область прямой эмульсии

Самоорганизующиеся структуры с чистым лецитином (ГЛБ=5) (рис. 9а) образуют ламеллярную жидкокристаллическую структуру. Только в случае ГЛБ = 7 (рис. 9в) наблюдается прозрачный раствор, визуально соответствующий микроэмульсии, что подтверждает описанные выше подходы к созданию таких систем согласно принципу ГЛБ и параметру взаимодействия. Размеры МЭ, найденные с помощью метода ДРС, зависят от степени гидратации и составляют от 50 до 100 нм.

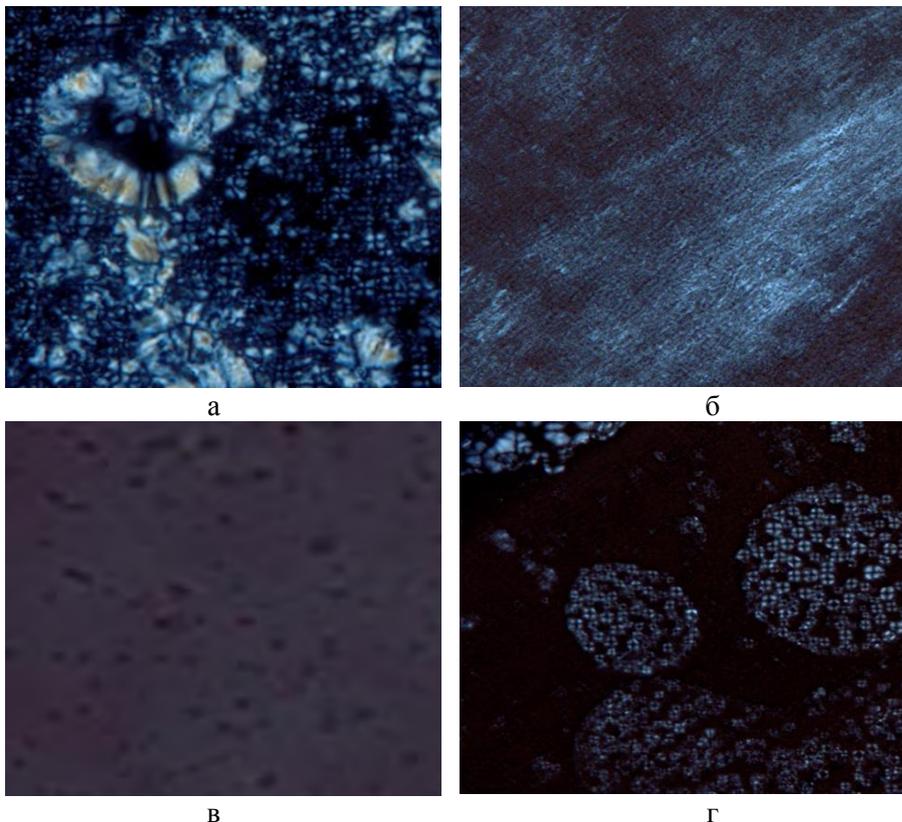


Рис. 9. Микрофотография системы вода/лецитин/пропиленгликоль/вазелиновое масло: а – при ГЛБ = 5; б – при ГЛБ = 6 (увеличение X500); в – ГЛБ = 7 (увеличение X1000); г – ГЛБ = 8 (увеличение X500) [55]

Так, при ГЛБ смеси ПАВ лецитина и пропиленгликоля равной 5; 6; 8 образуются жидкие кристаллы, а при ГЛБ = 6 – микроэмульсии [55]. Таким образом, мы показали, что путем использования экспериментальных данных о межфазном натяжении ПАВ на границе вода/масло можно прогнозировать образование различных самоорганизованных структур – от микроэмульсий до жидких кристаллов.

1.4. Неполярная фаза микроэмульсий

Выбор неполярной масляной фазы микроэмульсий, используемых в фармакологических и косметических целях, является важной задачей. Чаще всего в ее роли выступают натуральные косметические масла, а также некоторые синтетические эмоленты. Микроэмульсии, содержащие натуральные масла, используются для улучшения фармацевтических и биофармацевтических свойств биологически активных производных соединений из этих масел [70]. При выборе неполярной фазы МЭ следует опираться на ряд свойств, обуславливающих поведение веществ, составляющих эту фазу, при нанесении на кожу, а также влияние на коллоидное поведение МЭ и ее сенсорные характеристики. Такими свойствами масел являются:

1. Вязкость (определяет вязкость эмульсий типа «вода в масле»; играет ведущую роль в субъективном ощущении жирности). Масла – это обычно ньютоновские жидкости с относительно низкой вязкостью. Ansmann и Kawa установили прямую корреляцию между вязкостью масел и вязкостью эмульсий типа «вода в масле»: чем выше вязкость масла, тем выше вязкость эмульсии. Zeidler установил высокую корреляцию между вязкостью эмульсии и ощущением жирности [71].

При исследовании коэффициента теплопроводности и кинематической вязкости некоторых косметических масел было установлено, что при повышении температуры с 308 до 313 К (35–43 °С) вязкость масла снижается почти в 3 раза.

2. Поверхностное натяжение (влияет на солнцезащитные свойства эмульсии типа «масло в воде»; определяет липкость эмульсий). Dahms обнаружил связь между поверхностным натяжением масляной фазы и измеренным *in vivo* солнцезащитным фактором (sun protection factor, SPF) эмульсии типа «масло в воде», содержащей диоксид титана: чем меньше разница между поверхностным натяжением на поверхности масла и натяжением на поверхности воды, тем выше SPF.

Zeidler обнаружил зависимость между объективно оцененной липкостью, с одной стороны, и средней вязкостью и поверхностным натяжением, с другой стороны. Данную зависимость можно объяснить тем, что поверхностное натяжение отражает работу, которую необходимо затратить для увеличения площади поверхности. Следовательно, высокое поверхностное натяжение вместе с высокой вязкостью могут сказываться на липкости субстанции. Были проведены исследования поверхностного натяжения фосфолипидных эмульсий растительных масел с помощью метода Дю-Нуи. Этот метод является более подходящим для определения поверхностного натяжения эмульсий по сравнению с другими [72].

3. Полярность (влияет на стабильность эмульсий типа «вода в масле», а также на вязкость высокодисперсных эмульсий типа «вода в масле»). Полярность органического соединения обычно выражается через его диэлектрическую постоянную и дипольный момент. Полярность масел может быть соотнесена с поверхностным натяжением на границе раздела фаз масло/вода, поскольку и эмульгирующая способность, и растекаемость по коже – межфазные явления. С увеличением полярности снижается натяжение на границе фаз. Полярные эмоленты (полярность менее 30 мН/м) – в основном это триглицериды, эфиры, жидкие воски и синтетические алкоксилаты – не забивают кожные поры и позволяют коже дышать. Неполярные эмоленты хорошо увлажняют и защищают кожу (благодаря окклюзивному слою) [74]. Величиной, по которой можно судить о полярности масел, является индекс полярности. Чем выше его значение, тем полярность масла меньше. В табл. 4 приведены значения полярности масел, которые могут быть использованы для создания транспортных систем.

Таблица 4

Индекс полярности некоторых масел [74]

Масло	Индекс полярности (мН/м)
Неполярные Isoparaffin (C12-C14)	53,0
Squalane	46,2
Isohexadecane	43,6
Mineral oil	43,7
Полярные Dimethicone (силиконовое масло)	26,6

Isopropil palmitate	25,2
Isopropil myristate	24,2
Caprylic/caprylic triglyceride (нейтральное масло)	21,3
Jojoba oil (Масло жожоба)	20,8
Cyclomethicone	20,6
Peanut oil (Арахисовое масло)	20,5
Almond oil (Миндальное масло)	20,3
Sunflower seed oil (Подсолнечное масло)	19,3
Avocado oil (Масло авокадо)	18,3
Castor oil (Касторовое масло)	13,7
Calendula oil (Масло календулы)	11,1
Wheat germ oil (Масло зародышей пшеницы)	8,3
Olive oil (Оливковое масло)	6,9

Полярность масла – это способность диспергироваться в другой жидкости. Так, чем полярней масло, тем лучше оно диспергируется в воде и хуже – в углеводородах [75].

4. Растекаемость (определяет способность эмульсии впитываться, а также время, в течение которого остается ощущение жирности). Растекание (spreading) – это распространение вещества по поверхности. Скорость растекания (spreading rate) определяется как распространение вещества по поверхности за единицу времени. Под растекаемостью (spreading value) понимают площадь поверхности кожи, на которую распространяется вещество в течение 10 мин. При этом растекаемость сильно зависит от молекулярной массы масла.

Стандартная методика определения растекаемости (standard method Zeidler) заключается в следующем: на поверхность человеческой кожи (рука, реже предплечье) наносится капля (4 мг) образца (масла, липида и пр.), выдерживается 10 мин при 22 °С и относительной влажности 60 % (рис. 10).

Далее измеряется площадь растекшегося пятна и делается вывод о растекаемости. Чем больше площадь пятна, т. е. выше показатель растекаемости, тем полярнее масло [75, 76].

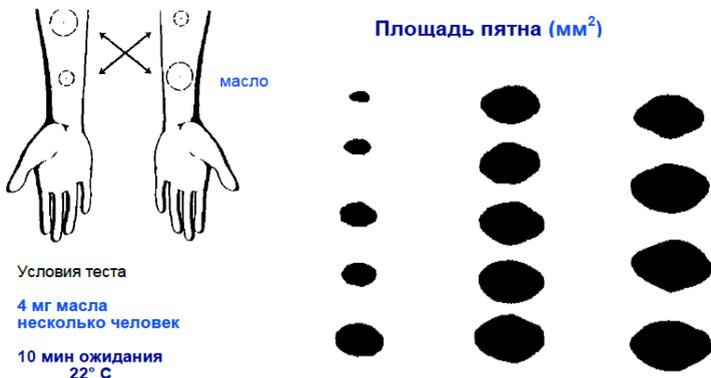


Рис. 10. Стандартная методика определения растекаемости масел [75, 76]

Недостатки представленной методики весьма очевидны. Помимо того, что для воспроизводимого результата необходимо большое количество человек, площадь растекшегося пятна будет существенно зависеть от исходных характеристик кожи человека – жирности, пористости и пр., т. е. можно считать, что используемая косметологами методика весьма субъективна [75].

Для получения более точных значений нами были определены значения абсолютной растекаемости выбранных масел по методике E. L. Roehl, H. M. Brand [77, 78] методом определения площади растекания масла на модели кожи с помощью катетометра КМ-8, снабженного микрометрической насадкой. В качестве модели кожи был использован пищевой желатин марки П-11. Желатин представляет собой животный протеин, получаемый путем гидролиза коллагена, находящегося в костях и коже животных. Он обладает прекрасной пленкообразующей способностью и широко применяется как биополимер и природный эмульгатор. Тонкие пленки желатина были получены с помощью прибора Spin Coater Laurell WS-400-6NPP-LITE при заданных параметрах скорости оборотов (500 rpm) и времени процесса (2 мин). Эти параметры определялись путем подбора времени и режима и визуального анализа полученной пленки. Полученные показатели абсолютной растекаемости представлены в табл. 5.

По этой методике наибольшая растекаемость наблюдается у масла зародышей пшеницы и у масла моринги, следовательно, можно

предположить, что с применением этих масел можно получить стабильные микроэмульсии «масло в воде» [78].

Таблица 5

**Растекаемость косметических масел по методу E. L. Roehl,
H. M. Brand**

№	Наименование косметического масла	Абсолютная растекаемость мм ² /10 мин
1	Зародышей пшеницы	35,52
2	Моринги	35,38
3	Календулы	34,12
4	Касторовое	33,06
5	Жожоба	30,02
6	Шиповника	27,99
7	Вазелиновое	24,27

5. Точка плавления и точка помутнения (определяет устойчивость к замерзанию эмульсий типа «вода в масле»). Точка плавления масла имеет большое практическое значение, поскольку характеризует температуру, при которой масло застывает. Согласно принятому определению (DIN ISO 3016) точка плавления – это температура затвердевания, к которой дополнительно прибавлено еще 3 °С. Точка помутнения определяется как температура, при которой масло становится мутным (EN 23015). Изучая эмульсии типа «вода в масле», Nameyer нашел прямую взаимосвязь между устойчивостью к замерзанию, с одной стороны, и точкой плавления (точкой помутнения) масел, входящих в эмульсию, с другой стороны: чем ниже точка плавления масел, тем ниже точка затвердевания эмульсии и, следовательно, выше ее устойчивость к замерзанию. Это означает, что эмульсии могут храниться при низких температурах, оставаясь гомогенными и не расслаиваясь [79].

В качестве натуральных жирных и эфирных растительных масел желательно использовать гипоаллергенные масла, которые обладают смягчающим, питательным, регенерирующим, антиоксидантным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием на кожу и имеют приятный запах. Среди жирных растительных масел такими свойствами обладают, например, масло авокадо, масло зародышей пшеницы и масло арганы. Среди эфирных масел можно использовать масло

чайного дерева, масло лаванды и масло розового дерева, которые обладают выраженными регенерирующими и ранозаживляющими свойствами и приятным запахом. Полученная микроэмульсия может использоваться как основа для создания медицинских и косметических средств [80].

В работе [81] микроэмульсии были получены с использованием пальмового масла. Были найдены области существования МЭ, растворимость эфиров с увеличением температуры. Авторами работы [82] была приготовлена микроэмульсия на основе Твина 80, пропиленгликоля, касторового масла и воды. Полученные результаты показали однородные и устойчивые микроэмульсии с превосходными физико-химическими свойствами, коэффициентами проницаемости и потоками и увеличением в пробирке противогрибковой активности.

Часто как неполярная фаза используется вазелиновое масло. Оно используется как нейтральная и совместимая с большим количеством лекарственных компонентов основа для мазей, гелей и кремов. При нанесении на кожу вазелиновое масло образует водонепроницаемую пленку, что используется при внесении его в различные защитные составы, но является недостатком при создании косметических средств. Чтобы избежать образования пленки на поверхности кожи и улучшить транспорт биологически активных веществ, можно использовать в составе композиции натуральные растительные масла, по своей природе обладающие хорошей проникающей способностью, питающие и смягчающие кожу [83].

В качестве неполярной фазы синтетического происхождения могут использоваться следующие сложные эфиры: изопропилмири-стат [84, 85], изопропиловый пальмитат [86] и этил олеат [87]. В работах [88–90] олеиновая кислота была использована в качестве единственного компонента масляной фазы или в сочетании с другими компонентами. Использование спиртов менее распространено, но были исследованы композиции с октанолом [91] и деканолом [92]. В работе [93] лауриловый спирт был выбран в качестве масляной фазы для разработки трансдермального препарата на основе микроэмульсии, содержащей диклофенак.

Также в состав неполярной фазы включают лимонен, цинеол, камфору и ментол для увеличения проникающей способности [94, 95].

2. ФАЗОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ САМООРГАНИЗОВАННЫХ СТРУКТУР

2.1. Микроэмульсии и жидкие кристаллы

2.1.1. Общие понятия и классификация жидких кристаллов

Термин «жидкий кристалл» (ЖК или мезофаза) означает состояние агрегации, которое является промежуточным между кристаллическим твердым телом и аморфной жидкостью. Как правило, вещество в этом состоянии сильно анизотропно по некоторым своим свойствам, и при этом обладает определенной степенью текучести, которая в некоторых случаях может быть сопоставимой с обычной жидкостью. Жидкие кристаллы классифицируют на два основных типа, а именно термотропные жидкие кристаллы (ТЖК) и лиотропные жидкие кристаллы (ЛЖК). Термотропные жидкие кристаллы образуются, как правило, при плавлении индивидуальных химических соединений или их смесей.

Лиотропные жидкие кристаллы в общем случае образуются при растворении ряда амфифильных соединений в определенных растворителях. Амфифильные соединения, к которым относятся ПАВ, состоят из молекул, содержащих гидрофильные и гидрофобные группы. Такие соединения широко распространены в природе. Так, например, любая жирная кислота является амфифильной. Ее молекулы состоят из двух частей: полярной «головы» (COOH-группа) и углеводородного «хвоста» $[\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n-]$. Подобные соединения при растворении в воде, как правило, образуют мицеллярные растворы, в которых сохраняются структуры – мицеллы. В мицеллах полярные головы направлены в сторону воды, находясь с ней в контакте, а углеводородные хвосты, контактируя друг с другом, смотрят внутрь [10, 96].

ЛЖК, чьи структурные элементы – мицеллы – формируют достаточно сложную структуру, могут быть представлены гексагональной, кубической или ламеллярной формами (рис. 11). Тип структурной организации зависит, в свою очередь, от таких параметров, как температура и концентрация вещества [97]. Вода часто используется в качестве растворителя для ЛЖК. Гидрофобные и/или гидрофильные свойства мезогенов важны для определения формы [98]. Если растворителем является вода, пластинчатая фаза состоит из мезогенов, образующих двойной слой

с гидрофильными головками в качестве наружных слоев и гидрофобными хвостами в качестве внутреннего слоя. Однако, если растворитель является органическим, ориентация мезогенов обратная [99, 100].

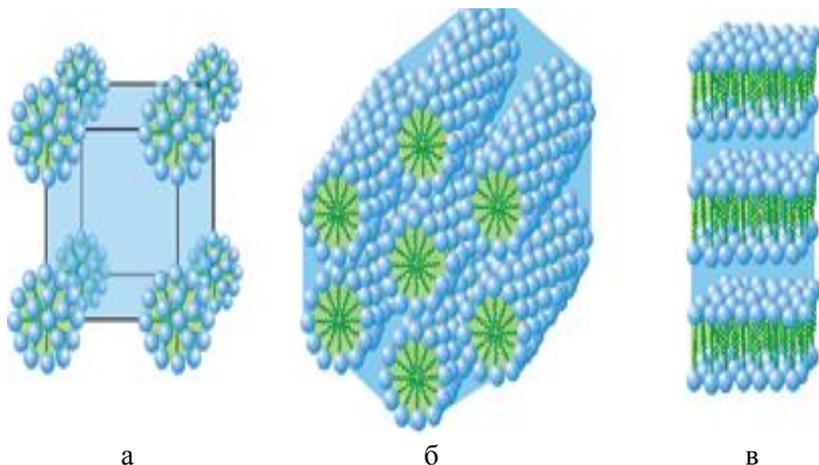


Рис. 11. Структура лиотропных жидких кристаллов: а – кубическая форма; б – гексагональная упаковка цилиндрической формы; в – ламеллярная форма [100]

ТЖК и ЛЖК, в свою очередь, разделяются на разные фазы в зависимости от изменений их ориентационного или позиционного порядка под влиянием внешних факторов, таких как температура, давление, электрические или магнитные поля (рис. 12).

В соответствующих условиях молекулы ЖК проявляют ориентационный порядок, так что все оси выстраиваются в линию и образуют так называемые нематические жидкие кристаллы (рис. 12а). Молекулы все еще способны перемещаться в жидкости, но их ориентация остается неизменной. Это наименее упорядоченная ЖК-фаза. Напротив, смектическая фаза (рис. 12б) проявляет не только ориентационный порядок, но и позиционный. В такой фазе молекулярные центры массы расположены в слоях, и движение в основном ограничено внутри них.

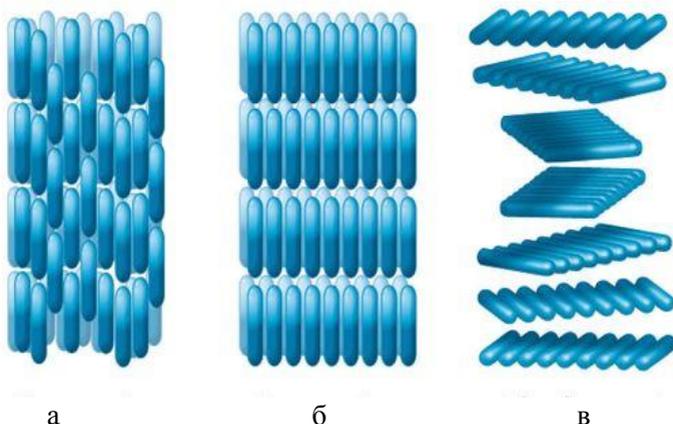


Рис. 12. структура термотропных жидких кристаллов:
а – нематическая фаза; б – смектическая фаза;
в – холестерическая фаза [100]

В холестерической ЖК-фазе (рис. 12в) молекулы проявляют межмолекулярные силы, которые способствуют выравниванию между молекулами под небольшим углом друг к другу [101].

2.1.2. Жидкие кристаллы в биологических объектах

В последнее время ЛЖК стали интенсивно изучаться в биомедицинских исследованиях [102, 103]. Важным открытием в области биологических мембран [104–106], несомненно, является вывод о том, что биомембрана представляет собой жидкокристаллический липидный бислой со встроенными белками (рис. 13).

Бинарные слои – структурные единицы ламеллярной фазы. Следует отметить, что бислой в качестве повторяющейся единицы образует основную матрицу биологических мембран, которые содержат фосфолипиды в виде лиотропных соединений. Упорядоченная двухслойная структура образована амфифильными молекулами, расположенными в двумерных бесконечных слоях, ограниченных слоями воды, причем все они имеют параллельное расположение. Ионные головки молекул контактируют с водной средой, в то время как углеводородные цепи взаимопересекаются, чтобы избежать водной фазы. Бислой располагается друг под другом в пространстве, периодически чередуясь с водными слоями [107].

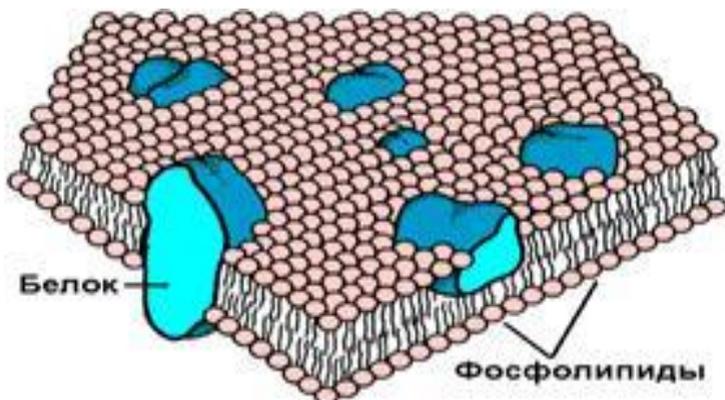


Рис. 13. Схематичная структура клеточной мембраны [127]

Поскольку двухслойное упорядочение не нарушается гравитационным эффектом, повторяющееся вертикальное расстояние между слоями является постоянным. Эта фаза не является вязкой, и бинарные слои могут легко скользить один на другой. Специфические оптические характеристики его текстур облегчают идентификацию этой фазы. Толщина синтетического лецитинового бислоя [108] связана с длиной алкильной цепи.

Мембранные липиды также могут образовывать большое количество других фаз в дополнение к ламеллярной фазе $L\alpha$. Существует точка зрения, что температура фазового перехода, а также ограничивающие диапазоны устойчивости разных фаз могут быть изменены на десятки градусов путем варьирования состава системы липид-вода [109]. Возможность вариации поведения липидной фазы в широких пределах путем изменения состава липидов представляет собой основу важных механизмов регулирования, связанных с биомембранными реакциями на изменения условий окружающей среды, а также для регулирования различных процессов, связанных с мембраной.

Многие алкильные производные углеводов используются в качестве детергентов для мембран клеточной стенки. Исследование [110] описывает жидкокристаллические свойства ряда таких систем. Комбинация гидрофильного углеводного фрагмента и гидрофобного алифатического заместителя приводит к образованию как термотропных, так и лиотропных жидкокристаллических мезофаз. Предполагается, что материалы с такой структурной комбинацией образуют междигитированные двухслойные смектические фазы А [110].

Обратные гексагональные фазы в двухкомпонентных растворах возникают тогда, когда в составе ПАВ имеется несколько УВ заместителей. Например, две углеводородные цепи в случае с АОТ (рис. 14) или четыре цепи в случае с кардиолипином [111, 112].

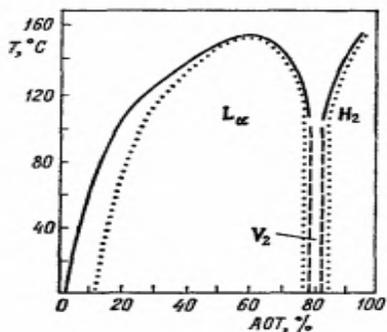


Рис. 14. Фазовая диаграмма бинарной системы АОТ/вода [133]

туру схожую с кожей, что, в свою очередь, положительно влияет на ее регенерацию.

Лиотропные нематические структуры были обнаружены Лоусоном и Флаутом [115] путем добавления соответствующего спирта к водным растворам ионных поверхностно-активных веществ с 8 и 10 атомами углерода алкильной цепи. Многие ионные тройные системы, такие как додецилсульфат натрия/деканол/вода и лаурат калия/деканол/вода, образуют нематические структуры в относительно узком диапазоне концентраций и температур.

Гексагональные фазы с обращенными мицеллами образуются в трехкомпонентных растворах, содержащих, кроме воды и амфифила, также определенное количество со-ПАВ, например деканола [116].

В статье [117] сообщается о фазовом поведении ЛЖК двух систем липидных наночастиц, содержащих смеси моноолеина, каприновой кислоты и насыщенных диацилфосфатидилхолинов, диспергированных блок сополимером Плюроники F127. Малоугловое рентгеновское рассеяние (SAXS) использовалось для отбора фазового поведения множества липидных наночастиц с высокой пропускной способностью. Было обнаружено, что добавление каприновой кислоты и фосфатидилхолинов оказывает противоположное влияние на спонтанную кривизну мембраны монолипидного слоя и, следова-

тельно, на внутреннюю мезофазу конечных наночастиц. Исследователи, изменяя относительную концентрацию трех компонентов липидов, создали библиотеку наночастиц с широким спектром мезофаз, включая по крайней мере обратные бинепрерывные простые и двойные кубические фазы, обратную гексагональную фазу, пластинчатую фазу жидкости и другие фазы. Кроме того, анализ *in vitro* цитотоксичности показал, что эндогенные фосфолипидные наночастицы менее токсичны для культивируемых клеточных линий по сравнению с аналогами на основе моноолеина, что улучшает потенциал неламеллярных липидных наночастиц для биомедицинских применений [117].

2.2. Фазовые диаграммы и структурные переходы в микроэмульсионных системах

Области существования различных фаз и фазовые равновесия между ними описывают фазовыми диаграммами, которые важны не только для практического применения ПАВ, но и для более глубокого понимания принципов самоорганизации ПАВ. Из фазовой диаграммы можно узнать, сколько фаз образуется в системе, каковы их структура и состав. Определение полной фазовой диаграммы является весьма трудоемкой работой, причем трудности значительно возрастают с увеличением числа компонентов в системе. На рис. 15 представлен типичный вид фазовой диаграммы вода–ПАВ–углеводород.

Построение фазовой диаграммы облегчает изучение и определение взаимодействий смешиваемых компонентов. МЭ формируются вместе с различными ассоциационными структурами (в том числе эмульсией, мицеллами, пластинчатыми, гексагональными, кубическими фазами жидких кристаллов, различными гелями и масляной дисперсией) в зависимости от химического состава и концентрации каждого компонента.

При этом важно изучить фазовые равновесия и определить фазовые границы образования тех или иных структур [5, 16].

При исследовании фазового поведения системы известные объемы растворов масла и ПАВ в водной среде помещают в градуированные пробирки, которые затем герметизируют. При этом содержимое смешивается и уравнивается. Отмечаются полученные фазы воды/ПАВ/масла, появляющиеся в градуированной пробирке, и положения их поверхностей раздела. Разницу в показаниях границы раздела

до и после равновесия используют для расчета солюбилизации масла ПАВ-ом. Все эксперименты по фазовому поведению должны проводиться при концентрациях ПАВ, превышающих критические концентрации мицеллообразования (ККМ) исследуемого ПАВ. Фазовые диаграммы полезны при синтезе МЭ в качестве метода определения области существования микроэмульсионной системы. Эти диаграммы, как правило, строятся путем построения графика, полученного при титровании монофазного раствора масла, ПАВ и со-ПАВ с водой. После каждого добавления воды пробирку закупоривают для минимизации потери летучих компонентов, и систему проверяют на свойства текучести и стабильности. После приблизительного определения области МЭ необходимо более детальное исследование этого участка фазовой диаграммы для оценки долговременной устойчивости МЭ [15].

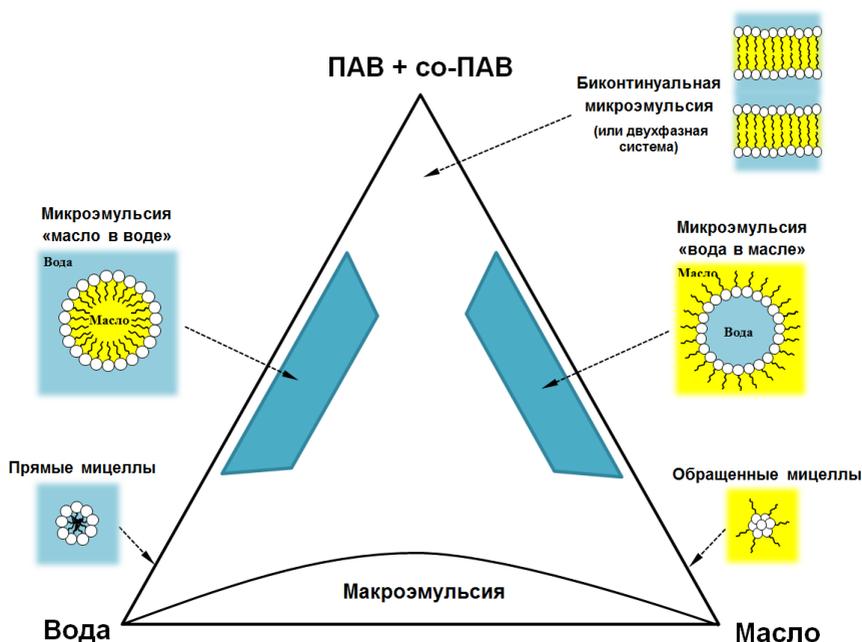


Рис. 15. Вид диаграммы фазового состояния трехкомпонентной системы вода – ПАВ–углеводород [118]

Для четырехкомпонентной системы необходимо строить четвертичную фазовую диаграмму. Пример четвертичной фазовой диаграммы для системы эвкалиптовое масло/Твин 20/бутанол/вода представлен на рис. 16.

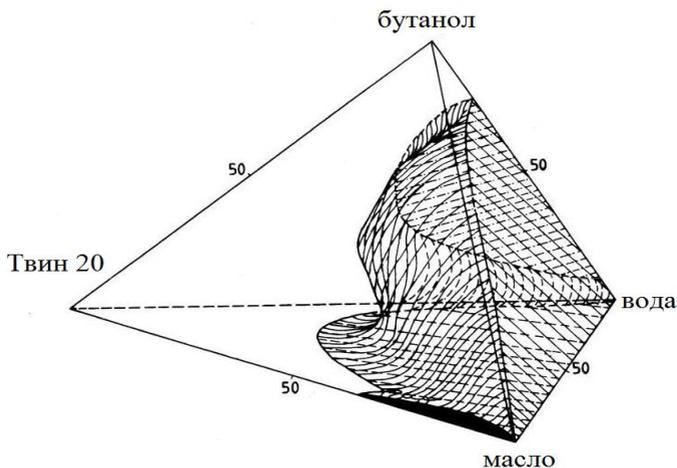


Рис. 16. Схематическая четырехфазная диаграмма системы эвкалиптовое масло/Твин 20/бутанол/вода при температуре 30 °С; прозрачная область представляет собой монофазную зону, а темная и заштрихованная области представляют двухфазные зоны в разных поверхностных плоскостях [118]

Знание областей нахождения различных самоорганизующихся структур необходимо для создания систем доставки. В связи с этим исследованию фазовых диаграмм посвящен ряд работ [119–121].

Авторами работы [122] было изучено фазовое поведение системы изопропилмиристат/вода/Vgij 97-бутанол (2:1) для использования полученных микроэмульсий как моделей лекарственных препаратов для дальнейших исследований.

В работе [123] показано, что самоорганизующиеся системы доставки на основе ибупрофена могут образовывать микроэмульсионные системы в искусственной желудочной жидкости при умеренном перемешивании, которое будет обеспечивать непрерывное высвобождение лекарств в кишечной части. Было изучено фазовое поведение системы LABRAFIL M 1944CS (глицерид олеиновой кислоты макро-

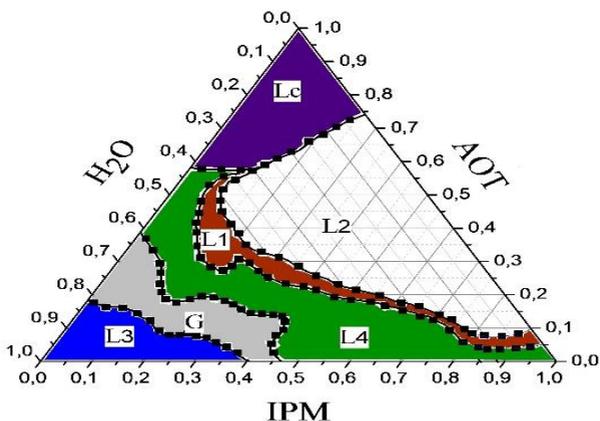
гол-6)/ Tween 80+ Transcutol P/вода и с помощью фазовой диаграммы найдена область микроэмульсии для дальнейших опытов.

Целью исследования [124] было изучение влияния структуры и состава микроэмульсий (АОТ/Tween85/изопропилмиристат/вода) на доставку липофильной модели лекарственного средства (циклоспорин А).

Построены фазовые диаграммы при различном соотношении АОТ/Tween85. Тип и структура полученных МЭ были исследованы путем измерения поверхностного натяжения, плотности, методом вискозиметрии и электропроводности. Трансдермальный поток циклоспорина А через кожу крысы определяли *in vitro* с использованием диффузионной ячейки Франца. Показано, что с применением в качестве транспортной системы микроэмульсии трансдермальная доставка препарата циклоспорина А увеличилась в 10 раз по сравнению с суспензией.

В работе [125] изучено фазовое поведение систем, содержащих бис (2-этилгексилсульфосукцинат натрия) (АОТ), с катионоактивным гидрохлоридом тетраэтиламмонийхлорида (ТЕАС) в присутствии воды и гептана. Образование микроэмульсии проводили при разных концентрациях солей. Было обнаружено, что присутствие короткоцепочечных гидротропов (ТЕАС) дестабилизирует жидкокристаллическую область, наблюдаемую на диаграмме АОТ/вода/гептан. Ультранизкие межфазные натяжения наблюдались для микроэмульсий, составленных с концентрациями поверхностно-активных веществ до 0,5 %.

Несмотря на широкое применение АОТ для синтеза различных самоорганизующихся систем [126] в литературе отсутствуют данные о фазовой диаграмме системы АОТ/вода/ИПМ, хотя в зависимости от растворителя или со-ПАВ могут образовываться весьма различные типы мезофаз. Бинарная смесь АОТ/глицерин образует ламеллярную ЖК фазу [127], а при добавлении дидодецилдиметиламмонийбромид в качестве со-ПАВ образуется гексагональная мезофаза [128]. В исследованиях [129] показано, что АОТ сам по себе имеет жидкокристаллическую природу. В связи с этим нами проведено исследование фазовой диаграммы АОТ/Н₂О/ИПМ при различных концентрациях компонентов и постоянной температуре 25 °С (рис. 17). Как иллюстрирует диаграмма, баланс молекулярных взаимодействий оказывается очень чувствительным к условиям проведения эксперимента и составу МЭ. Даже небольшое изменение условий может инициировать переходы прямая МЭ – обратная МЭ – жидкокристаллическая мезофаза.



*Рис. 17. Трёхфазная диаграмма системы АОТ–ИПМ–Н₂О:
 L1 – прямые МЭ; L2 – обратные МЭ; L3 – эмульсии;
 L4 – многофазная область; Lc – область жидких кристаллов,
 G – область геля*

На диаграмме присутствует обширная область L₂, соответствующая обратным МЭ. При этом образование МЭ происходит при концентрациях АОТ менее 10 % масс.

Увеличение содержания воды до 50 % приводит к обращению фаз и появлению на диаграмме небольшой области прямых МЭ (L₁), которые при дальнейшем добавлении воды переходят через фазу геля (G) к прямым макроэмульсиям (L₃). С уменьшением содержания воды и увеличением количества ПАВ вязкость раствора возрастает и в поляризованном свете можно наблюдать структуры, характерные для гексагональной фазы жидких кристаллов L_c (рис. 18). Область жидких кристаллов наблюдается при концентрациях АОТ выше 70 % масс. и содержании воды ниже 40 %.

При возрастании концентрации ПАВ и переходе от обратных МЭ к ЖК фазе в пограничной области наблюдается увеличение размера капель системы и их бимодальное распределение.

Подобный тип мезофазы и область ее нахождения на диаграмме согласуются с данными [130] для таких трехкомпонентных систем, как Н₂О/АОТ/деканол и Н₂О/АОТ/каприловая кислота. Однако в основном авторы исследуют какую-либо определенную область – эмульсионную, микроэмульсионную или жидкокристаллическую.



Рис. 18. Микрофотографии системы вода/АОТ/ИПМ (10/80/10 %) в поляризованном свете при увеличении $\times 500$

Существует довольно ограниченное число работ, посвященных исследованию структурно-фазовых переходов микроэмульсия–жидкий кристалл. В работе [131] изучено фазовое поведение системы ацетат витамина Е/липид Димодан/вода при 23 °С и построена тройная фазовая диаграмма. Исследованы переходы между микроэмульсионной и жидкокристаллическими структурами: ламеллярной, гексагональной, кубической.

В работе Марсела Петри [132] изучены фотоиницированные фазовые переходы. Они характеризуются преобразованием фазы А до фазы В в силу поглощений фотонов. Исследован механизм фотоиницированных фазовых переходов четырех различных трехкомпонентных систем C_1E_4 /алкан (i) с $n = 8, 10, 12, 14$; циклогексан/ H_2O . Интерес заключался в понимании того, как влияет увеличение длины углеводородной цепи на ход преобразования фазы микроэмульсии в жидкокристаллическую фазу. Применение таких устройств, как световой насос (сигналы)/рентгеновского зонда (импульсы), позволило продемонстрировать, что энтропия и диффузия являются движущими силами для изучаемого типа фазового перехода.

В работах Накамуры [133] исследован фазовый переход из ламеллярного жидкого кристалла в фазу микроэмульсии, который происходит с уменьшением содержания ПАВ в системе монододеканат/гексанол/декан вода/сахароза при равной массовой доле воды и декане. Исследовано фазовое поведение методами малоуглового рентгеновского рассеяния и электронно-парамагнитного резонанса. В этой системе расстояние между слоями ламеллярного жидкого кристалла, d , постепенно увеличивается при добавлении воды и масла. Молекулы

гексанола в ламеллярном жидком кристалле распределены между внешними слоями и ядром масла. При разбавлении двойной слой в ламеллярном жидком кристалле становится более подвижным и в конечном счете переходит во взаимно-непрерывную микроэмульсию. Так же рассматривается массовая доля ПАВ внутри промежутка в бинепрерывной микроэмульсии.

В работе Ронга Го [134] исследовано фазовое поведение системы додецилсульфат натрия/бензиловый спирт/ H_2O , где структура агрегатов определяется методами малоугловой рентгеновской дифракции и циклической вольтамперометрией.

В работе Жанга [135] изучались образование жидкокристаллической структуры при получении эмульсии и изменение этих мезогенных структур при хранении и использовании. Кроме того, были изучены реологические и увлажняющие свойства такой эмульсии. Результаты показывают, что жидкокристаллическая структура постепенно образуется при охлаждении после гомогенизации на границе раздела масло–вода в эмульсии. Полученная структура существенно не изменяется во время хранения в течение 12 месяцев. А после хранения эмульсии в течение 18 месяцев система начинает расслаиваться. При нанесении на кожу такая структура частично разрушалась при трении. Реологические данные показывают, что жидкокристаллическая структура во время хранения проявляет твердообразные (эластичные) свойства, что является благоприятным для хорошей стабильности [135].

Изучение структурно-фазового перехода микроэмульсия – жидкий кристалл вызывает интерес в связи с возможностью его использования для транспорта и контролируемого высвобождения лекарственного препарата в водной среде.

Авторами работы [136] продемонстрирована возможность использования фазового перехода МЭ – ЖК для замедленного высвобождения лекарственного препарата в водной среде. Фазовые изменения, которые происходят после введения препарата, могут быть вызваны изменением температуры, рН или ионной силы. Одним из примеров такого поведения является переход обратной МЭ на основе лецитина и ИПМ в ламеллярную жидкокристаллическую фазу. В этом случае переход был вызван контактом МЭ с водной фазой в результате контролируемого высвобождения противовоспалительного препарата фенпрофена [137].

Для создания систем с транспортными свойствами для биомедицины первостепенное значение имеет биоразлагаемость и нетоксичность компонентов. Нами были исследованы различные жидкокристаллические системы на основе неионных и цвиттер-ионных ПАВ, в том числе содержащие ионы лантана [138, 139]. Природный лецитин (фосфолипид) является одним из наиболее перспективных и полезных агентов в биологических композициях. Авторами работы [140] было показано, что в зависимости от структуры выбранного лецитина, области нахождения различных самоорганизующихся структур на фазовой диаграмме могут существенно отличаться. Так как проблема идентификации типов фаз в такого рода объектах является достаточно сложной, нами была построена фазовая диаграмма для системы вода/пропиленгликоль/лецитин/вазелиновое масло с применением методов динамического рассеяния света (ДРС), поляризационно-оптической микроскопии (ПОМ) и рентгенофазового анализа. Соотношение вода:пропиленгликоль 1:4 [139].

На диаграмме (рис. 19) наблюдаются область лиотропных жидких кристаллов (L1), переходящая при концентрациях лецитина 42 % масс. и малом содержании воды в микроэмульсионную область (L2), а также двухфазная (L3) и переходная (L4) области.

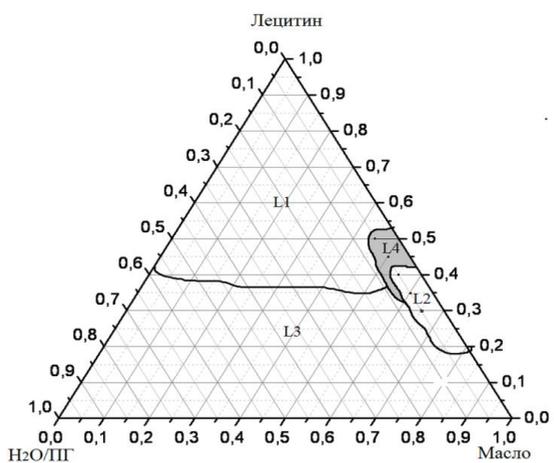


Рис. 19. Фазовая диаграмма системы вода/ПГ/лецитин/вазелиновое масло при 25 °С: L1 – область жидких кристаллов; L2 – микроэмульсионная область; L3 – двухфазная область; L4 – область перехода микроэмульсия–жидкий кристалл

Для исследования особенностей структурно-фазового перехода был взят ряд систем, отличающихся степенью гидратации. Размер частиц дисперсной фазы и тип самоорганизации оценивали методом ДРС и поляризованной оптической спектроскопии (ПОМ).

На гистограммах, полученных методом ДРС для обратных микроэмульсий, наблюдается мономодальное распределение со средним размером капель $d = 50,8\text{--}100$ нм (рис. 20а). С увеличением концентрации ПАВ на микрофотографиях текстур в поляризованном свете появляются мальтийские кресты, характерные для жидкокристаллической фазы (рис. 20в). Идентификацию мезофазы проводили согласно [141]. Подобные структуры также были найдены для жидких кристаллов вода/изопропилмиристанат/Твин 80/лецитин авторами работы [142].

На гистограммах размера частиц в области перехода микроэмульсия – жидкий кристалл (рис. 20б) происходит их резкое укрупнение, появляется бимодальное распределение. Наряду с размерами капель, характерных для микроэмульсий, появляются и более крупные агрегаты, порядка 255 нм. Вероятно, это связано с переходом от сферических капель микроэмульсий к ламеллярному слою жидких кристаллов. Аналогичные результаты были получены С. В. Жаченковым с соавторами [143] при исследовании микроэмульсий состава толуол/цетиловый спирт/вода. Морфология обнаруженных крупных частиц объясняется ими стабилизацией микрокапель толуола жидкокристаллическими структурами ПАВ.

На микрофотографиях системы из жидкокристаллической области L1 (рис. 20в) видны мальтийские кресты, соответствующие ламеллярной мезофазе ЖК. Распределение частиц мономодальное, размер – 396 нм.

Таким образом, в пределах одной фазовой диаграммы вода/ПАВ/масло могут находиться области с различными самоорганизующимися структурами. В том случае, если микроэмульсионные и жидкокристаллические области диаграммы находятся в непосредственной близости, эти структуры могут переходить друг в друга уже при небольшом изменении концентрации и температуры. Следовательно, исследование структурно-фазовых переходов в самоорганизующихся системах является актуальной задачей. Полученные результаты могут стать основой для создания эффективных транспортных систем биопрепаратов с контролируемым высвобождением.

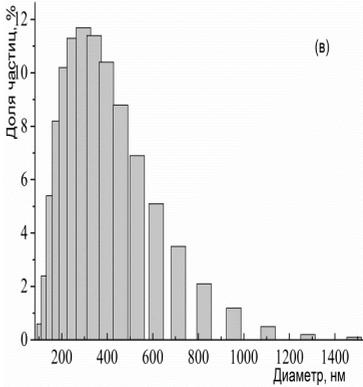
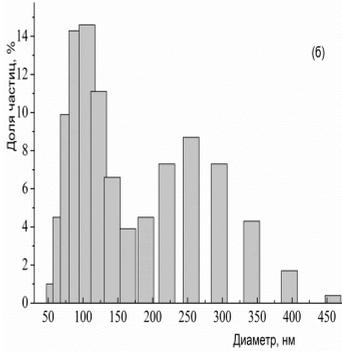
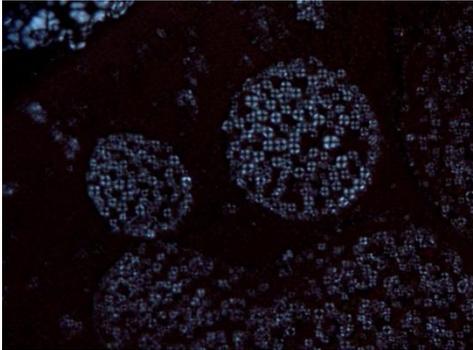
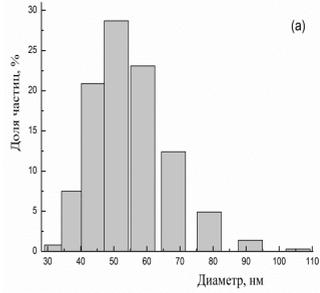


Рис. 20. Полученные ПОМ микрофотографии систем (увеличение в 500 раз) и гистограммы распределения капель по размерам: а – обратная МЭ; б – переходная система; в – ламеллярная ЖК система

2.3. Жидкокристаллические эмульсии и методы их исследования

Термины «микроэмульсия» и «жидкий кристалл» в научных исследованиях часто находятся рядом. Так, авторами [144] микроэмульсии определяются как «слоистая жидкокристаллическая структура в водной фазе с размером частиц ≤ 200 нм». А в [145] указано, что область обращения фаз в микроэмульсиях состоит из ламеллярных жидкокристаллических структур, которые могут быть использованы как модель мембран для изучения локального действия анестетиков на мембраны.

В современных косметических средствах наряду с классическими эмульсиями применяются жидкокристаллические эмульсии. Они представляют собой системы ПАВ/вода/масло, образующиеся при высоких концентрациях поверхностно-активных веществ. Эффективность их связана с тем, что ЛЖК стабилизируют систему гелевой сеткой. В косметических средствах на границе раздела фаз вода–масло они образуют липидную структуру, аналогичную липидному слою биологических мембран. Такие косметические эмульсионные системы хорошо распределяются по коже.

В настоящее время существует ряд работ, исследующих фазовое поведение трехкомпонентных лиотропных жидкокристаллических систем типа ПАВ/вода/масло [146, 147]. В работе [147] описывается преимущество жидкокристаллических эмульсий как транспортных систем в процессах доставки и релизинга:

1. Стабильность благодаря ламеллярной структуре, препятствующей коалесценции капель.

2. Пролонгированное увлажнение благодаря содержанию в ламеллярных слоях воды. Такая вода менее подвержена испарению при нанесении на кожу и позволяет сохранять длительное увлажнение (гидратирующий эффект), необходимое для поступления препарата.

3. Контролируемое высвобождение. Жидкие кристаллы предотвращают быстрое высвобождение лекарственного средства, растворенного в масляной фазе эмульсии. В поляризованном слое можно увидеть тонкий слой жидких кристаллов вокруг капель масла.

Формирование жидкокристаллической структуры в процессе получения эмульсии и ее изменение с течением времени рассмотрены в статье [148]. Изучены реологические свойства систем. Показано, что жидкокристаллические структуры в эмульсиях на границе вода/масло образуются при охлаждении. Авторами [149] найдено, что образова-

ние жидкокристаллической фазы в эмульсии является значительным фактором стабилизации системы.

В косметических средствах ЖК фазы формируют мультиламеллярную липидную структуру. Таким образом, продукт имеет большое сходство к коже и способствует ее регенерации [150, 151].

Кроме термина «жидкокристаллическая эмульсия» все чаще в средствах доставки используется термин «ламеллярная эмульсия», которая представляет собой сетку липидных пластов фосфолипидов, в том числе лецитина, дополнительно стабилизирующих эмульсию. Они напоминают по структуре липидные пласты рогового слоя, поэтому они не оказывают на эпидермальный барьер такого дезорганизирующего влияния, как обычные неструктурированные масла [74].

Фазовый переход (кристаллическое/жидкое состояние) играет существенную роль, так как при разрушении надмолекулярной организации лиотропных ЖК происходит высвобождение транспортируемых полезных веществ из мезофазы [152].

Основными методами исследования структурных превращений в области фазовых переходов, происходящих в ЛЖК системах при изменении температуры, являются следующие: метод поляризационной оптической микроскопии (ПОМ) [141, 153], дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) [154], рентгенофазового анализа (РФА), ядерного магнитного резонанса (ЯМР), метод атомно-силовой микроскопии (АСМ) [155].

Для изучения фазового поведения жидких кристаллов обычно применяется метод дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), однако он имеет ограничения в случае лиотропных ЖК. Это часто связано с испарением жидкой фазы при проведении эксперимента. Так, например, для системы, проявляющей лиотропный полиморфизм, фазовый переход из гексагональной в ламеллярную фазу методом ДСК не определяется.

Также применяется метод наблюдения в поляризованном свете (ПОМ), который служит для микроскопического исследования препаратов, включающих оптически анизотропные элементы.

При составлении рецептур лекарственных и косметических композиций необходимо учитывать явления, происходящие на границе раздела фаз – смачивание, адгезию, растекание. Эти явления оказывают значительное влияние на процессы адгезионного взаимодействия косметического средства с кожей и с материалом, используемым для упаковки. Одним из методов, позволяющих на микроскопическом

уровне оценивать эти явления, является метод измерения краевого угла смачивания. В связи с этим, нами впервые было предложено использовать метод краевого угла смачивания для нахождения температурного интервала существования жидкокристаллической фазы. В случае исследования фазовых переходов на установке Kruss Easy Drop DSA 20E его преимуществом перед поляризационно-оптической микроскопией и методом ДСК, в которых растворитель испаряется, является наличие закрытой ячейки, обеспечивающей равновесные условия. В работах нашей научной группы было предложено использовать этот метод для комплексного изучения фазовых переходов в лиотропных ЖК [11, 156, 157].

Для нахождения температурного интервала фазового перехода было исследовано смачивание поверхности ПТФЭ эмульсионными ЛЖК системами $C_{12}EO_4/H_2O$ /вазелиновое масло при медленном нагревании. На полученных зависимостях краевого угла смачивания жидкокристаллических эмульсионных систем от температуры наблюдалось скачкообразное увеличение краевого угла в области фазового перехода, а затем, с дальнейшим повышением температуры, его резкое уменьшение (рис. 21) [156].

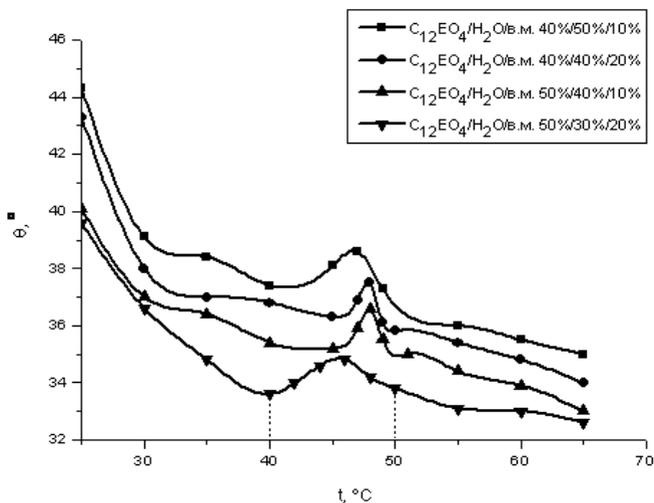


Рис. 21. Зависимость краевого угла смачивания ПТФЭ эмульсионными ЛЖК системами $C_{12}EO_4/H_2O$ /вазелиновое масло различного состава от температуры

Ширина пика, показанная на рис. 21 для одного из образцов штрихпунктирной линией, соответствует температурному интервалу фазового перехода лиотропный жидкий кристалл–изотропная жидкость.

Вследствие теплового движения могут возникать значительные изменения в упорядоченности системы. Кроме того, при фазовом переходе наблюдается увеличение поверхностного натяжения системы и вязкости. Смачивание является чувствительным методом исследования природы, структуры, микрорельефа и других свойств поверхности твердых тел. Во многих работах было показано, что при смачивании низкоэнергетических поверхностей чистыми жидкостями величина угла смачивания практически полностью определяется поверхностным натяжением на границе жидкость–газ [156]. Вероятно, все перечисленное выше и оказывает влияние на увеличение краевого угла смачивания при фазовом переходе. При этом наблюдаются те же зависимости от концентрации ПАВ и масла, что и на кинетических кривых [156].

Данные метода смачивания хорошо коррелируют с данными ПОМ. Кроме того, температурный интервал фазового перехода, полученный методом смачивания, на несколько градусов шире. Вероятно, этот метод позволяет зарегистрировать предпереходные явления в ЖК системах. Исходя из этого можно сделать вывод, что метод смачивания может быть применен для нахождения температурного интервала фазового перехода в исследуемой системе [156].

3. ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

3.1. Основные средства трансдермальной доставки

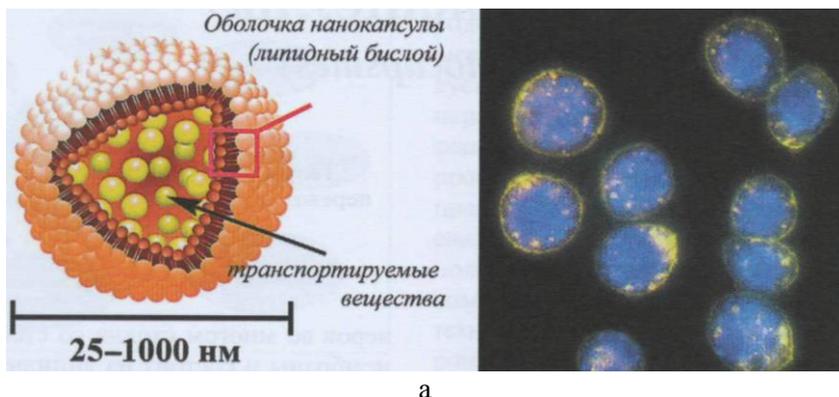
Создание новых систем и средств доставки лекарственных препаратов с целенаправленным высвобождением имеет огромное значение для повышения терапевтической эффективности, переносимости и безопасности фармакотерапии. Лекарственные формы влияют на фармакокинетику лекарственных веществ, что приводит к изменениям параметров эффективности лекарственных средств. На сегодняшний день существует множество различных систем, состоящих из частиц-носителей различной природы и способа формирования. Данные носители подразделяют на несколько видов (рис. 22): везикулярного типа (липосомы), микрочастицы (микроэмульсии, микрокапсулы, нанокапсулы), а также микрочастицы, которые представляют собой макромолекулы (каликсарены, дендримеры), а также надмолекулярно-организованные жидкокристаллические системы [97].

Трансдермальная доставка лекарственного средства определяется как диффузия лекарственных препаратов через кожу в системный кровоток для осуществления терапевтических эффектов [158].

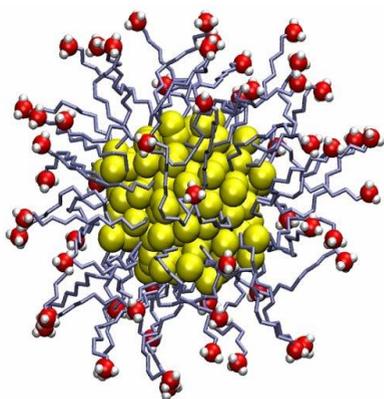
Ключевой проблемой трансдермальной доставки являются трудности при прохождении лекарств через кожу. На основании информации о строении кожного покрова можно заключить, что трансдермальная доставка будет эффективной при условии, что лекарство, преодолев эпидермис, поступит в достаточном количестве в дерму, где расположены капилляры кровеносных сосудов.

В обзоре Н. М. Задымовой [159] предлагаются возможные пути проникновения лекарств (рис. 23): 1) трансфолликулярный (через волосяные фолликулы, потовые и сальные железы), 2) внутриклеточный (последовательно через клетки и прослойки липидной матрицы); 3) межклеточный (через межклеточное пространство – липидную матрицу).

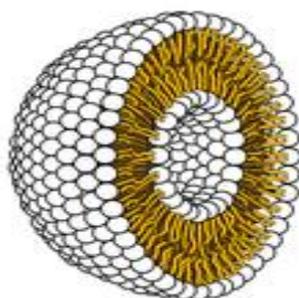
При этом через волосяные фолликулы, потовые и сальные железы, на долю которых приходится примерно 0,1–1 % площади поверхности кожи, проникает незначительное количество вещества. Трансфолликулярный путь может приобретать значимость лишь для достаточно крупных молекул или при использовании специальных технологий усиления проницаемости кожи (ионофорез, электропорация, магнитофорез и т. п.) [159].



а



б



в

Рис. 22. Пример частиц-носителей лекарственных средств: а) нанокapsула; б) дендример; в) липосома [159]

Клетки корнеоцитов оказываются практически непреодолимым барьером для большинства веществ за исключением молекул воды и короткоцепочечных спиртов. Наиболее вероятным и реализуемым является проникновение лекарства через межклеточное пространство (рис. 23). Очевидно, что диффузия гидрофильных лекарственных средств через межклеточное пространство рогового слоя, т. е. через структурированную липофильную липидную матрицу, содержащую лишь незначительное количество воды, затруднена и лимитирует скорость трансдермального проникновения. Для очень гидрофобных соединений, транспорт которых через липофильное межклеточное про-

странство не вызывает затруднений, лимитирующей стадией процесса оказывается диффузия в гидратированные нижние слои эпидермиса и гидрофильную дерму. Такие гидрофобные лекарства накапливаются в роговом слое и не могут достичь кровеносных сосудов, что заметно понижает их биодоступность. Таким образом, через кожу способны проникать не все лекарства, а лишь сочетающие липофильные и гидрофильные свойства [159].

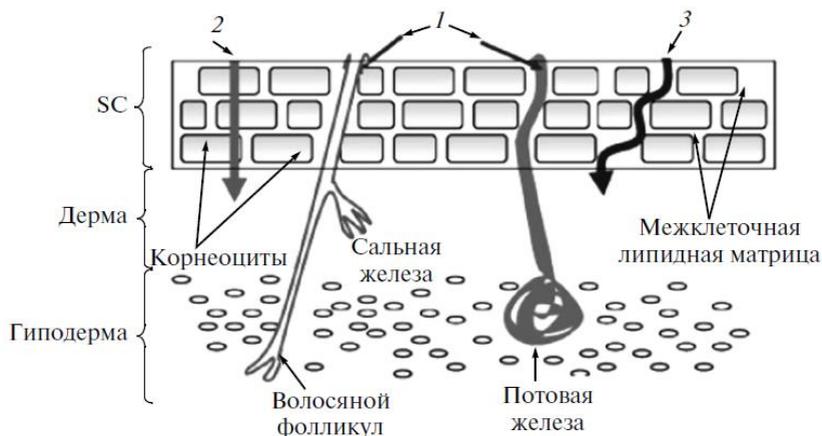


Рис. 23. Вероятные пути проникновения лекарства через кожу [160]

По сравнению с пероральными и парентеральными способами доставки трансдермальная доставка лекарственных средств имеет много преимуществ. При такой доставке имеется возможность избежать предсистемного метаболизма, снизить действие нежелательных побочных эффектов и увеличить потенциал для непрерывной или контролируемой доставки [160].

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС), так называемые «сухие капельницы» или лекарственные пластыри, являются альтернативой капельного внутривенного введения лекарственных веществ (ЛВ), относятся к пролонгированным формам ЛВ, позволяющим поддерживать длительное время (до 6 сут) постоянную концентрацию ЛВ в крови [161–163].

При применении ТТС значительно увеличивается биодоступность ЛВ. Терапевтические дозы ЛВ, вводимые через неповрежденную кожу, значительно ниже, чем дозы тех же препаратов при перо-

ральном приеме за счет отсутствия первого прохождения ЛВ через желудочно-кишечный тракт и печень. Это приводит к существенному снижению риска возникновения побочных отрицательных реакций. Способ трансдермальной доставки препарата обеспечивает непрерывное дозирование на протяжении продолжительного периода времени. Физические и химические свойства трансдермальных систем доставки позволяют назначать лекарства с большими размерами молекул, такие как протеины и другие биотехнологические продукты, которые на сегодняшний день могут вводиться в организм только с помощью болезненных и неудобных инъекций.

В настоящее время исследуется много подходов для преодоления барьерных свойств кожи и улучшения возможности применения трансдермальных терапевтических систем. Для расширения списка ЛВ, пригодных для использования в ТТС, исследователи стали применять различные приемы, которые можно условно разделить на три составляющие:

1) добавление веществ, увеличивающих проницаемость ЛВ через кожу (включая растворители);

2) микро- или наноземульсии и капсулы (частицы), в частности липофильные, которые выполняют роль переносчиков ЛВ через кожу;

3) физические методы воздействия на кожу, такие как ионофорез, сонофорез и электрофорез [158, 162].

Давно известен и хорошо изучен в качестве активатора трансдермального переноса (пенетратора) диметилсульфоксид (ДМСО) – представитель класса биполярных апротонных веществ. Он является хорошим растворителем, смешивается с водой и органическими растворителями, а также эффективен для переноса ЛВ с молекулярной массой до 3000 кДа. ДМСО менее токсичен, чем другие представители этой группы, такие как диметилформамид, диметилацетамид, N-метил-2-пирролидон и др.

Некоторые переносчики представляют собой неионогенные ПАВ, состоящие из полярной группы и высокомолекулярной неполярной части. К таким соединениям относится N-додецилкапролактама-2, изопропилмиристит, олеиновая кислота, аналоги N-додецилкапролактама-2. Все эти вещества взаимодействуют с липидной структурой эпидермиса, разрушая ее упорядоченность. В результате сопротивление кожи потоку ЛВ снижается.

Одним из наиболее известных активаторов трансдермального переноса липофильных ЛВ является этанол. Механизм увеличения

проницаемости кожи ионными компонентами этанол-водной системы может включать изменение конформации кератинизированных белков рогового слоя, расширение гидрофильных доменов между липидными полярными головными группами или липидную экстракцию. Такие морфологические изменения могут формировать дополнительный свободный объем внутри рогового слоя, таким образом изменяя диффузионное сопротивление внешнего слоя кожи. Однако при этом могут наблюдаться побочные явления, например химические ожоги. В условиях *in vitro* было показано, что некоторые активаторы переноса оказывают синергетическое липидоразжижающее действие рогового слоя, усиливая трансдермальный перенос определенных ЛВ.

Главной задачей трансдермальной доставки лекарств является эффективное проникновение лекарственных средств через роговой слой кожи [164].

Несмотря на толщину в 15–20 мкм, присутствие липидных матриц в роговом слое кожи оказывают липофильный барьер, а это ограничивает проникновение гидрофильных веществ [158].

3.2. Доставка и релизинг лекарств и БАВ с применением микроэмульсий

Существуют способы повышения проницаемости кожи и преодоления резистентности рогового слоя. Одним из таких способов является использование микроэмульсий, которые способны доставить лекарственные препараты через кожу намного лучше, чем водные растворы и крема [165–168].

Впервые использование МЭ в качестве потенциальных систем доставки лекарственных средств было описано в 1974 году в работе Этвуда с соавторами [169]. С тех пор, на протяжении многих лет МЭ вызывают значительный интерес в применении их в качестве потенциальных систем доставки лекарственных средств.

Обусловлено это их значительным потенциалом в качестве носителей лекарственных препаратов. В настоящее время охарактеризованы транспортные системы для таких лекарств, как пироксикам, ибупрофен, ацикловир, флубипрофен, итраконазол, кетопрофен, эстрадиол, ацеклофенак, диклофенак, прогестерон и др. [3, 170–176]. Преимуществами микроэмульсий являются термодинамическая стабильность, оптическая прозрачность и легкость приготовления.

Наличие микродоменов разной полярности в однофазном растворе обеспечивает солюбилизацию водо- и маслорастворимых материалов. Предпочтительным участком включения липофильного, нерастворимого в воде лекарственного средства в микроэмульсию «масло в воде» (М/В) является дисперсная фаза масла и/или гидрофобная часть молекулы ПАВ. А водорастворимый материал, в свою очередь, будет включаться в дисперсную фазу капель микроэмульсии «вода в масле» (В/М). В некоторых случаях вязкость микроэмульсий изменяется путем включения специфических гелеобразующих агентов, таких как Carbopol [177] или желатин [178].

Одним из наиболее важных свойств микроэмульсий является их способность инкапсулировать и доставлять как гидрофильные, так и гидрофобные соединения. На рис. 24 показаны классы препаратов, которые были доставлены через все типы микроэмульсионных систем, включая самоэмульгируемые системы.

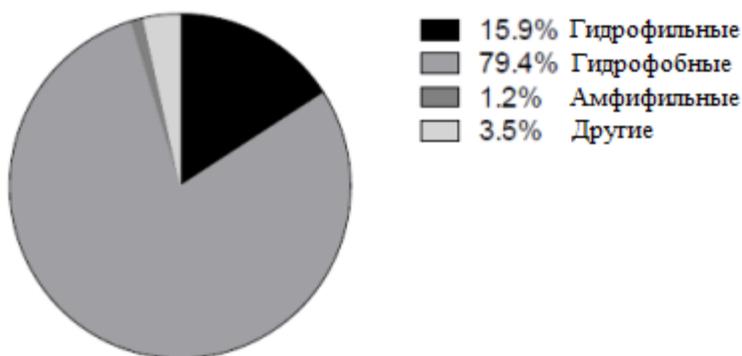


Рис. 24. Статистика различных типов лекарств, которые могут быть солюбилизированы в микроэмульсиях [180]

Можно видеть, что из более чем 400 публикаций, посвященных доставке лекарств с применением микроэмульсий за последние пять лет, гидрофобные препараты являются предпочтительным классом лекарств (79,4 %) по сравнению с доставкой гидрофильных лекарств (15,9 %). Незначительные количества наблюдались для амфифильных (1,2 %) и других лекарств, таких как основные или рН-чувствительные препараты (3,5 %).

Большое количество статей, посвященных доставке липофильных лекарств, может быть объяснено тем фактом, что плохо водорастворимые препараты требуют модификации для доставки в клетки. В случае использования микроэмульсий «масло в воде» они могут быть солюбилизированы в гидрофобной хвостовой части ПАВ [179], так как особенностью микроэмульсий «масло в воде» является их способность включать гидрофобные лекарственные средства в неполярные масляные фазы, тем самым повышая их растворимость [3, 170–176]. Однако не все лекарства растворяются в маслах. В связи с этим применение микроэмульсий в/м также имеет существенное значение.

Было также проведено исследование, где ученые продемонстрировали способность микроэмульсии улавливать лабильные пептидные лекарства с использованием аналога лютеинизирующего гормона для контроля уровня тестостерона у крыс [180]. В работах Ритчела [181] была рассмотрена пероральная доставка инсулина, циклоспорина А и вазопрессина также с помощью микроэмульсий. Интересно, что некоторые препараты, такие как диклофенак диэтиламина, являются амфифильными сами по себе, но в водных условиях этот препарат самоорганизуется, образуя жидкокристаллические фазы.

Среди применений микроэмульсий для доставки лекарств наибольшее число работ посвящено доставке диклофенака. Так, целью исследования [182] являлась разработка лекарственных средств на основе микроэмульсии для местного применения диклофенака натрия с использованием Tween 80 и 1-октанола в качестве поверхностно-активного вещества и со-ПАВ соответственно. Три основных фармацевтических масла (изопропилмирикат, арахисовое масло и масло канолы) были исследованы как масляные фазы. Область существования микроэмульсий была идентифицирована посредством построения фазовых диаграмм. Подготовленные микроэмульсии оценивали относительно их прозрачности, оптического двулучепреломления, электропроводности, вязкости, рН и стабильности. Системы на основе изопропилмириката показали немного большую область существования микроэмульсий, что позволило образовывать микроэмульсии при более низких концентрациях ПАВ. Влияние добавления активного вещества на стабильность микроэмульсий также оценивали на 1 % растворе диклофенака.

Авторами [183] разработана и оценена микроэмульсия для местного применения диклофенака натрия с использованием олеиновой кислоты в качестве масляной фазы, твин-80 в качестве по-

верхностно-активного вещества и полиэтиленгликоля-400 как со-ПАВ. Такая система была получена с целью избежать неблагоприятного воздействия препарата на желудок пациента. Исследованы различные масла (олеиновая кислота, оливковое масло, изопропилмиристал, изопропилпальмитат).

В работе [184] проведено сравнение скорости высвобождения *in vitro* диклофенака натрия из микроэмульсии, содержащей соевое масло, неионные ПАВ (Brij 58 и Span 80) и различные спирты (этанол, изопропиловый спирт и пропанол) в качестве со-ПАВ. Были отобраны три состава микроэмульсии и исследованы их физико-химические свойства, такие как pH, вязкость и проводимость, а также высвобождение лекарства из системы.

В качестве транспортных систем микроэмульсии были использованы для растворения и других лекарственных средств, таких как стероидные препараты, а именно: преднизолон, гидрокортизон и бетаметазон, тестостерон, его сложные эфиры и прогестерон [185–188].

Гарсия-Целма [189] рассмотрела МЭ как системы доставки антиопухолевых средств (доксорубин, идарубин, производное тетрабензамидина), пептидные лекарственные средства (циклоспорин, инсулин, вазопрессин), симпатолитики (бупранолол, тимолол, левобунолол, пропанолол), местные анестетики (лидокаин, бензокаин, тетракаин, гептакаин), стероиды (тестостерон, пропионат тестостерона, энантат тестостерона, прогестерон, медроксипрогестерон ацетат), анксиолитики (бензодиазепины), противомикробные препараты (клотримазол, циклопироксоламин, эконазол нитрат, тетрациклин гидрохлорид), витамины (менадион, аскорбиновая кислота), противовоспалительные средства (бутибуфен, индометацин) и дерматологические продукты (тироцин, азелаиновая кислота).

Микроэмульсионные системы используются и в офтальмологии. Например, такие вещества, как левобунолол, β -блокаторы, включаются в микроэмульсии м/в [190]. Микроэмульсии, стабилизированные полоксамером, содержащие триацетин, касторовое масло, воду и пропиленгликоль, выступают в качестве потенциальных офтальмологических препаратов. Композиции, приготовленные с этими составами, были успешно протестированы в условиях *in vitro* с использованием индометацина, диклофенака и хлорамфеникола [191].

Были исследованы микроэмульсии с изопропилмиристалом и изопропилпальмитатом, содержащие противогрибковые препараты, в том числе клотримазол, циклопироксоламин и нитрат эконазола, ста-

билизованные Tween 80 [192]. В работе [193] была разработана биконтинуальная микроэмульсия, стабилизированная смесью неионных ПАВ, для местной доставки анестетика лидокаина.

Значительный интерес в процессах доставки представляет изучение незаменимых аминокислот [194, 195]. В работе [194] обнаружено, что свободная энергия переноса некоторых аминокислот из воды на поверхность раздела фаз в системах АОТ/изооктан и в обратных мицеллах ДТАС/гептан/гексанол хорошо коррелирует с существующими эмпирическими шкалами гидрофобности, что указывает на важность гидрофобного эффекта в качестве движущей силы межфазной солюбилизации [194]. Авторами [195] была исследована солюбилизация аминокислот (глицин, L-гистидин и L-фенилаланин) в МЭ вода–изооктан, стабилизированных АОТ. Максимальное количество аминокислоты, которое можно было солюбилизировать, определяли методом экстракции в жидкой фазе, а влияние гостевых молекул (аминокислот) на размер и форму капель МЭ и их свойства определяли с использованием SAXS и DSC измерений.

L-лизин представляет собой незаменимую аминокислоту, необходимую организму для оптимального роста. Так как эта аминокислота не синтезируется в организме человека, для нормальной жизнедеятельности необходимо получение ее с рационом питания [196].

В нашей работе [197] мы исследовали фазовое равновесие в системе вода/АОТ/изопропилмиристант и кинетику массопереноса аминокислоты L-лизина с использованием обратной МЭ через мембрану. Найдена максимальная солюбилизационная емкость МЭ при различном содержании ПАВ. Определено, что с увеличением содержания АОТ увеличиваются размер капель МЭ и количество солюбилизированного L-лизина.

Среди различных микроэмульсионных систем наиболее приемлемыми считаются микроэмульсии на основе лецитина, так как он является природным, биологически нетоксичным ПАВ и имеет статус «общепризнанного безопасного продукта» (GRAS) [198].

Однако лецитин не может образовывать микроэмульсии, если использовать его в качестве единственного ПАВ. В связи с этим в микроэмульсии на основе лецитина добавляются среднецепочечные спирты, например бутанол [168]. Но среднецепочечные спирты, как правило, разрушают клетки мембраны, что делает препараты цитотоксическими.

Нами в качестве со-ПАВ был предложен двухатомный спирт алифатического ряда пропиленгликоль (ПГ), который в настоящее время широко используется в традиционной медицине. При этом ПГ может выступать как в качестве со-ПАВ, так и как компонент водной фазы эмульсий. Для получения микроэмульсий вода/лецитин/ПГ/вазелиновое и вода/лецитин/ПГ/оливковое масло было найдено минимальное межфазное натяжение.

Необходимое соотношение воды и пропиленгликоля было определено сталагмометрическим методом при постоянной концентрации лецитина, равной ККМ (0,5 % масс. и 2 % масс. для вазелинового и оливкового масла соответственно), и варьировании соотношения вода: пропиленгликоль (1:1; 1:2; 1:3; 1:4; 1:5; 1:6). Полученные данные представлены на рис. 25. На графике для вазелинового масла при соотношении вода:спирт 1:4 наблюдается минимум межфазного натяжения ($\gamma = 1,24$ мН/м), а для оливкового масла – 1:5 ($\gamma = 0,74$ мН/м). Вероятно, при добавлении пропиленгликоля до определенных концентраций спирт встраивается в межфазный слой, снижая натяжение на границе вода/масло, а его дальнейшее добавление уже не влияет на натяжение, так как спирт более не концентрируется на границе, а остается в водном растворе. Увеличение межфазного натяжения после прохождения минимума, вероятно, связано с повышением вязкости раствора, так как вязкость пропиленгликоля значительно выше вязкости воды (0,056 Па·с, у воды 0,001 Па·с).

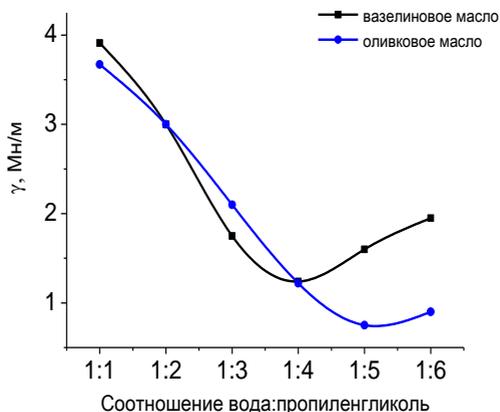


Рис. 25. Зависимость межфазного натяжения от соотношения вода: пропиленгликоль

Нами были синтезированы системы вода/пропиленгликоль/лецитин/вазелиновое масло с добавлением 1 % цефотаксима [199]. Концентрация лецитина изменялась от 30 % (микроэмульсии) до 50 % (жидкие кристаллы). Определено оптимальное время воздействия ультразвука для получения стабильных структур.

Выявлено, что в присутствии инкорпорированного лекарства размеры частиц дисперсной фазы микроэмульсий увеличиваются от 50 до 122 нм, а в жидкокристаллических системах происходит изменение структуры мезофазы (рис. 26).

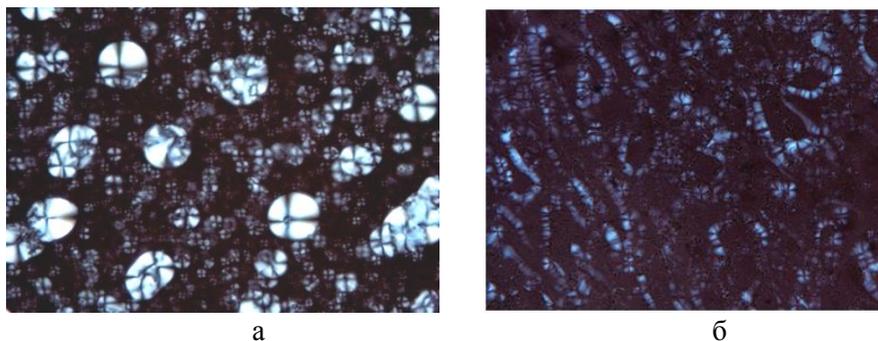


Рис. 26. Микрофотография жидкокристаллической мезофазы: а – без цефотаксима; б – в его присутствии

Возможно, происходит взаимодействие молекул лецитина и цефотаксима на границе раздела фаз, что приводит к переориентации липидных бислоев лецитина.

3.3. Применение жидких кристаллов в процессах доставки косметических и фармацевтических средств

Применение жидкокристаллических (ЖК) систем в качестве носителей лекарственных и косметических компонентов является актуальной задачей в настоящее время. Особый интерес вызывает использование ЖК эмульсий, так как жидкие кристаллы предотвращают быстрое высвобождение лекарственного средства, растворенного в масляной фазе эмульсии. Это объясняется пластинчатым жидкокристаллическим многослойным материалом, который снижает межфазный перенос лекарственного средства, растворенного в масляных кап-

лях. Во многих исследованиях описан процесс включения липофильных или гидрофобных лекарственных средств [200–203]. Амфифильная природа ЛЖК делает их идеальными матрицами для инкапсуляции биоактивных молекул, и они могут быть индивидуально адаптированы для доставки определенных типов лекарств. При высвобождении важен фазовый переход в ЖК, поскольку при разрушении надмолекулярной структуры происходит высвобождение транспортируемых полезных веществ из мезофазы.

Общей процедурой изготовления ЛЖК эмульсий является смешивание масляной фазы и поверхностно-активного вещества с водной фазой при температуре 40 °С, а затем гомогенизация смеси. После процесса гомогенизации образуется гомогенная опалесцирующая смесь [200, 201]. Во многих исследованиях описан процесс включения липофильных или гидрофобных лекарственных средств в жидкие кристаллы [200–203]. Обычно препараты загружаются, когда масляная фаза находится в расплавленном состоянии перед добавлением воды. Водорастворимые препараты загружаются вместе с водой.

Роговой слой, внешний слой эпидермиса, может действовать как барьер для местных и трансдермальных лекарств. Некоторые лекарственные вещества могут образовывать мезофазы либо совместно с ЛЖК, либо самостоятельно. Лекарственные средства, образующие ЛЖК, могут взаимодействовать с мезоморфными носителями и жидкокристаллическими структурами, которые присутствуют в тканях человека [204].

Использование ЛЖК для доставки лекарств позволило локализовать препарат внутри рогового слоя. Одним из примеров лекарственного средства, которое было включено в ЛЖК, является целекоксиб. В этом случае препарат помещают в кубическую фазу, и когда препарат применяется местно, он локализуется внутри рогового слоя с небольшой долей проникновения через кожу [205]. Аналогичное поведение наблюдается и при доставке витамина К с использованием гексагональной фазы, где также происходит минимальная трансдермальная доставка, что позволяет избежать побочных эффектов [206].

Высвобождение лекарств из лиотропных жидких кристаллов происходит в результате диффузии Хигучи [207]. Профессор американского университета Takegu Higuchi опубликовал вывод уравнения, позволяющего количественно высвобождать лекарственные вещества из тонких маточных пленок, содержащих тонкодисперсный препарат.

Также данное уравнение подходит и для других систем доставки. Например, трансдермальные пластыри с контролируемым высвобождением [208]. Исследования, в которых участвуют кубические и гексагональные формы ЖК, показали, что имеется начальное высвобождение лекарств до того, как наступает фаза устойчивого высвобождения лекарственного средства [209]. Как эндогенные, так и экзогенные вещества, могут выступать в качестве переключателя включения–выключения высвобождения в системах ЛЖК [210]. Поведение высвобождения зависит от фазы, которую принимает ЛЖК система. Кубическая фаза обычно высвобождает содержимое быстрее, чем гексагональная. [211, 212].

Локализация лекарственных средств в ЖК, как показано на рис. 27, для кубической или гексагональной фаз зависит от свойств растворимости лекарственного средства. Амфифильные лекарственные средства должны быть локализованы вдоль границы раздела масло–вода, гидрофильные лекарственные средства – в водной части или канале, а гидрофобные лекарственные вещества – с гидрофобными хвостами поверхностно-активного вещества [207, 213].

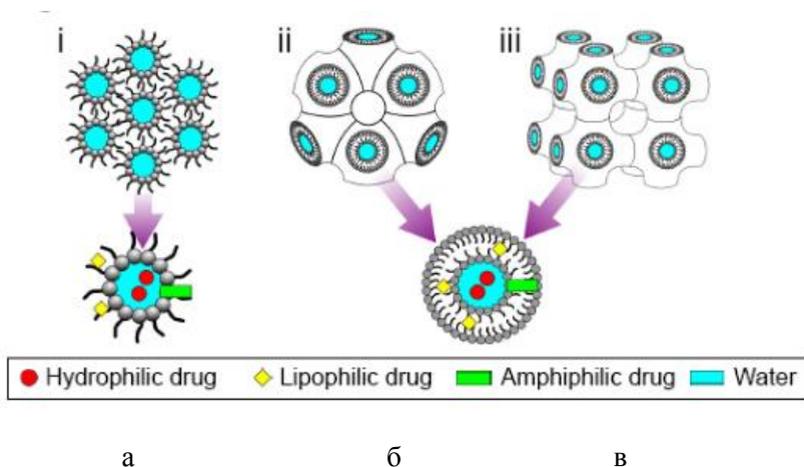


Рис. 27. Возможное расположение лекарственных средств: а – в обратной гексагональной фазе; б – в обратной бинепрерывной кубической фазе (по типу двойного алмаза); в – в обратной бинепрерывной кубической фазе (обычная) [207]

Кубические биконтинуальные структуры могут нести большое количество либо гидрофобных, либо гидрофильных препаратов [214]. Размер гидрофильной главной группы и длина цепи неионогенного поверхностно-активного вещества влияют на эффективность инкапсулирования препарата. Наиболее высокая эффективность инкапсулирования наблюдалась в неионогенных поверхностно-активных веществах с углеводородными цепями C18 по сравнению с неионными поверхностно-активными веществами с углеводородными цепями C12 [215].

ПАВ, принадлежащие к сериям Tween, содержат большую гидрофильную часть и длинную алкильную цепь и в сочетании с холестерином дают самый высокий процент эффективности инкапсулирования с гидрофильными препаратами [216]. Основываясь на исследовании *in vitro* на кубической фазе, можно отметить, что фракция высвобожденного лекарственного средства и кинетика высвобождения лекарственного вещества были независимы от количества загруженного лекарства [217].

Фазовое поведение ЛЖК может зависеть от нескольких параметров, таких как критический параметр упаковки (КПП) используемых поверхностно-активных веществ и введение другого компонента в состав. Значение КПП можно затем использовать для прогнозирования структуры мезофазы, а также его поведения.

Проникновение лекарств также усиливается, когда ЛЖК используются местно. Трансдермальная доставка нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, а именно флурбипрофен-везикулов, полученных методом регидратации и экструзии пленки с использованием L-595, монолаурата сорбитана и додецилсульфата натрия, показала самое полное проникновение лекарственного средства по сравнению с другими препаратами на коже животных. При использовании поляризационной микроскопии везикулы показали оптическую изотропию, так как препарат изменялся в ориентационном направлении директора жидкокристаллического гексагонального и пластинчатого состояния при испарении воды. Это коррелировало со снижением проницаемости флурбипрофена после 8 ч применения [218].

ЛЖК с итраконазолом были разработаны с использованием системы полиоксиэтиленстеарилового эфира, масла и воды. По сравнению с контрольной композицией они дали более высокую противомикробную эффективность и ингибирование против дрожжеподобных грибов *Candida albicans* [219].

В исследовании [220] были получены новые ЛЖК на основе органогелей, которые были использованы как матрицы контролируемого высвобождения. Гели ЛЖК были приготовлены с использованием смесей Span 80–Tween 80 (1:2 % масс.), водного раствора поливинилового спирта (10 % масс.) и кунжутного масла. Биосовместимость этих гелей, нагруженных антибиотиком метронидазолом, была испытана в кератиноцитах человека. Поляризованные микрофотографии показали образование слоистых структур в водной фазе матриц. Выделение из гелей метронидазола было опосредованной диффузией без какого-либо цитотоксического воздействия на кератиноциты человека и с хорошей противомикробной эффективностью против бактерий *Escherichia coli*. [220].

В статье [221] были изучены ЖК системы с ламеллярной структурой в качестве систем для трансдермальной доставки антиоксиданта – аскорбил пальмитата.

Авторами работы [222] была представлена ЛЖК система, состоящая из монолинолина и линолевой кислоты (соотношение 97:3 % масс.), в качестве эффективного носителя доставки с контролируемым высвобождением для перорального введения лекарственных препаратов для целевой доставки в кишечном тракте или толстой кишке.

Липосомы, диспергированные лиотропные жидкокристаллические пластинчатые фазы, состоящие из фосфолипидов, являются наиболее часто используемыми и изученными классами средств доставки лекарственных средств [223]. Липосомы различаются по размеру – от десятков нанометров до десятков микрометров. Однако другие жидкокристаллические фазы также продемонстрировали значительный потенциал доставки лекарств.

Энгстром и его сотрудники показали, что добавление основания лидокаина к моноолеату глицерина приводило к образованию мезофаз с более высокой отрицательной кривизной, тогда как гидрохлорид лидокаина имел тенденцию образовывать более плоские границы раздела. Показано, что изменения в наноструктуре этих фаз влияют как на кинетику высвобождения лекарственного средства в объемной фазе, так и на термическую стабильность частиц в водных дисперсиях [224]. Кроме того, максимальная доза препарата, которая может быть включена в систему, имеет решающее значение для разработки наночастиц терапевтического носителя. Объединенные возможности различных нанофаз и то, как разные добавки меняют структуру, являются важной

информацией для применения лекарств. В настоящее время основным методом характеристики структуры наночастиц является малоугловое рентгеновское рассеяние (SAXS), которое предоставляет информацию о симметрии и параметре решетки (размер элементарной ячейки) внутренней структуры, а также характеризует надмолекулярную организацию системы. Поэтому для успешного применения лиотропных наночастиц ЖК для доставки лекарств требуются модели, которые могут быстро и эффективно прогнозировать поведение фаз при максимальных нагрузках для лиотропных наночастиц доставки. До сих пор предсказание этого сложного фазового поведения расчетным путем считалось неразрешимым [142].

В работе [225] исследовали трехкомпонентные системы додецилсульфата натрия/глицин/вода, их получали следующим образом: готовили насыщенный раствор глицина в дистиллированной воде, далее сухую соль смешивали с насыщенным раствором аминокислоты (глицина). Полученные системы гомогенизировали, в том числе применяя ультразвуковую баню при температуре, которая не превышает 35 °С. Используя метод ПОМ, исследовали полученные микрофотографии текстур. Основываясь на полученных данных, сделали вывод о влиянии аминокислоты на мезоморфное поведение систем. Впервые наблюдался сдвиг образования гексагональной фазы в область более низких концентраций данного поверхностно-активного вещества при введении насыщенного водного раствора глицина. Стоит отметить, что додецилсульфат натрия использовался как материал, имитирующий жидкокристаллическую структуру биологической мембраны.

В настоящее время наиболее перспективным носителем фармацевтических веществ являются ЖК структуры с лецитином – широко изученным природным фосфолипидом. Лецитин – сложный эфир глицерина, у которого две гидроксильные группы этерифицированы высшими жирными кислотами, а третья – фосфорной кислотой (рис. 28). К последней, кроме того, присоединен остаток холина. Из-за остатка фосфорной кислоты глицерофосфолипиды иногда называют фосфатидами, а лецитин – фосфатидилхолином. Лецитин представляет собой смесь фосфатидилхолина (основной компонент), фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозитола и других фосфолипидов.

Молекула лецитина включает две неполярные углеводородные цепи и объемную полярную область, составленную из остатков трех молекул. Молекула лецитина в диапазоне pH 3–12 нейтральна [227].

Это обеспечивается взаимной компенсацией зарядов фосфатной группы и четвертичного азота. Сочетание двух обширных частей противоположной полярности накладывает определенный отпечаток на все физико-химические свойства лецитина. Например, он не может существовать в молекулярной форме в средах любой полярности [228].

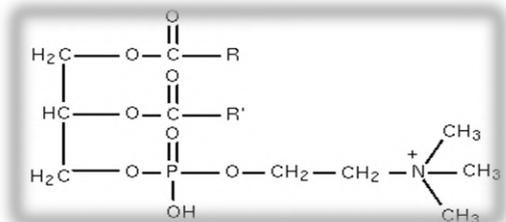


Рис. 28. Структурная формула фосфатидилхолина (лецитина)

Он находит применение в фармакологии, косметике, пищевой промышленности и биотехнологии как диспергирующий и эмульгирующий агент [121, 229, 230].

Основными природными источниками лецитина являются желток куриных яиц и соя [231]. Фосфолипиды присутствуют в клеточных мембранах, в морских беспозвоночных животных и растениях. Они нетоксичны и не вызывают проблем с чувствительностью даже при введении в высоких концентрациях. В живой клетке фосфолипидов содержится примерно 15–50 % масс., а в нервных тканях их количество достигает 60–80 % масс. [232].

Лецитин – необходимое для нашего организма вещество. Из лецитина состоит 50 % печени, 1/3 мозговых изолирующих и защитных тканей, окружающих головной и спинной мозг. Лецитин необходим организму как строительный материал для обновления поврежденных клеток. Он играет ключевую роль в обеспечении полноценной работы мозга и нервной системы.

Гидрогенизированный лецитин, полученный из соевого белка, относится к семейству глицеролипидов, являющихся структурным компонентом клеточной мембраны. Восстанавливает эпидермальный барьер [168].

В корнеотерапии, например, используются препараты с мембранными структурами, которые химически и физически адаптированы к условиям в роговом слое. Наличие фосфатидилхолина оказыва-

ется одним из главных условий. Это вещество играет решающую роль как естественный компонент клеточных мембран. Кроме того, в естественной форме фосфатидилхолин поставляет линолеовую кислоту для образования керамида-1. С одной стороны, фосфатидилхолином может быть временно усилена текучесть кожного барьера. Эта особенность сравнима с процессом усиления проникновения, которое достигается липосомально-инкапсулированными активными веществами. С другой стороны, текучесть барьерных слоев может быть уменьшена гидрогенизированным фосфатидилхолином. Таким образом, фосфатидилхолин может быть использован для того, чтобы настроить кожный барьер либо на текучесть, либо на непроницаемость, т. е. для очень важной особенности при практической транспортировке активных веществ, с одной стороны, и для естественной защиты кожи, с другой стороны. В гидрогенизированной форме фосфатидилхолин используется в мембранных кремах, а в естественной форме он используется в липосомах и наночастицах [233].

Такие системы являются оптимальными, так как обладают рядом важных качеств: биосовместимость, нетоксичность, солубилизация БАВ, а также быстрый трансдермальный перенос веществ [50]. Подтверждением служат исследования [48, 234] ЛЖК систем лецитин/вазелиновое масло/вода. Авторами были рассмотрены свойства ЖК, а также область их существования. Была изучена система [50], содержащая, помимо фосфолипидного концентрата, воды, еще и определенную смесь растительных масел (в том числе эфирных масел). Данная ЖК композиция создавалась в качестве носителя для трансдермальной доставки биологически активных веществ.

Таким образом, лецитин – перспективное цвиттер-ионное ПАВ для создания наносистем трансдермальной доставки лекарственных веществ. Он является наиболее известным из природных ПАВ. Лецитин широко распространен в живой природе, так как является одним из основных структурных компонентов липидного матрикса биологических мембран и мембраноподобных органелл. Лецитин образует лиотропные жидкие кристаллы и органогели с широкой областью существования по различным компонентам, что делает их перспективными основами для фармацевтических и косметических композиций.

Список литературы

1. Hoar, T. P. Transparent water-in-oil dispersions: the oleopathic hydromicelle / T. P. Hoar, J. H. Schulman // *Nature*. – 1943. – V. 152. – № 3847. – P. 102–103.
2. Sjoblom, J. Microemulsions – phase equilibria characterization, structures, applications and chemical reactions / J. Sjoblom, R. Lindberg, S. Friberg // *Adv. Colloid Interface Sci* – 1996. – V. 65. – P. 125–287.
3. Danielsson, I. The definition of microemulsion. / I. Danielsson, B. Lindman // *Colloids Surf*. – 1981. – V. 3. – P. 391–392.
4. Lawrence, M. J. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems / M. J. Lawrence, G. D. Rees. // *Advanced drug delivery reviews*. – 2012. – V. 64. – № 1. – P. 175–193.
5. Microemulsions as promising delivery systems: A review / V. Singh [et al.] // *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. – 2011. – V. 45. – № 4. – P. 392–401.
6. Formulation development and optimization using nanoemulsion technique: a technical note / S. Shafiq-Un-Nabi [et al.] // *Aaps Pharmscitech*. – 2007. – V. 8. – № 2. – P. 12–17.
7. Multiple emulsions: an overview / A. Y. Khan [et al.] // *Current drug delivery*. – 2006. – V. 3. – № 4. – P. 429–443.
8. Kale, S. N. Emulsion Micro Emulsion and Nano Emulsion: A Review / S. N. Kale, S. L. Deore // *Systematic Reviews in Pharmacy*. – 2017. – V. 8. – № 1. – P. 39–47.
9. Kumar, P. Handbook of microemulsion science and technology / P. Kumar, K. L. Mittal. – CRC press, 1999. – 864 p.
10. Ланге, К. Р. Поверхностно-активные вещества. Синтез, свойства, анализ, применение / К. Р. Ланге. – СПб.: Профессия, 2004. – 240 с.
11. Саутина, Н. В. Эмульсионные системы в медицине и косметике: учебное пособие / Н. В. Саутина, С. А. Богданова, Ю. Г. Галяметдинов. – Казань: Изд-во КНИТУ, 2015. – 108 с.
12. Беляев, А. П. Физическая и коллоидная химия: учебник / А. П. Беляев, В. И. Кучук. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 752 с.
13. Шукин, Е. Д. Физико-химические основы получения микроэмульсий / Е. Д. Шукин, Л. А. Коганова // *Коллоидный журнал*. – 1983. – Т. 45. – № 4. – 364 с.

14. Королева, М. Ю. Наноэмульсии: свойства, методы получения и перспективные области применения / М. Ю. Королева, Е. В. Юртов // *Успехи химии*. – 2012. – № 81. – С. 21–43.
15. Hegde, R. R. Microemulsion: new insights into the ocular drug delivery / R. R. Hegde, A. Verma, A. Ghosh // *ISRN pharmaceutics*. – 2013. – № 1. – P. 1–11.
16. Gadhav, A. D. A short review on microemulsion and its application in extraction of vegetable oil / A. D. Gadhav, J. T. Waghmare // *Int J Res Eng Tech*. – 2014. – V. 3. – № 9. – P. 147–158.
17. Paul, B. K. Uses and applications of microemulsions / B. K. Paul, S. P. Moulik // *Current science-bangalore*. – 2001. – V. 80. – № 8. – P. 990–1001.
18. Devarajan, V. Nanoemulsions: As Modified Drug Delivery Tool / V. Devarajan, V. Ravichandran // *International Journal of Comprehensive Pharmacy*. – 2011. – Vol. 4. – P. 13–18.
19. Sharma, S. Nanoemulsions for Cosmetics / S. Sharma, K. Sarangdevot // *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio Sciences*. – 2012. – Vol. 1(3). – P. 408–415.
20. Shah, P. Nanoemulsions: A Pharmaceutical Review / P. Shah, D. Bhalodia, P. Shelat // *Systematic Reviews in Pharmacy*. – 2010. – Vol. 1. – P. 24–32.
21. Nagarajan, R. Molecular theory of microemulsions / R. Nagarajan, E. Ruckenstein // *Langmuir*. – 2000. – V. 16. – P. 6400–6415.
22. Natural microemulsions: Formulation design and skin interaction / J. C. Schwarz [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2012. – V. 81. – P. 557–562.
23. Microemulsion systems containing diesel and colza oil as alternative fuels: Phase studies, interfacial tension and solubilization / M. Balcan [et al.] // *Fuel*. – 2014. – V. 117. – P. 251–258.
24. Поверхностно-активные вещества и полимеры в водных растворах / К. Холмберг [и др.]. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012. – 532 с.
25. Piorkowski, D. T. Beverage emulsions: Recent developments in formulation, production, and applications / D.T. Piorkowski, D.J. McClements // *Food Hydrocolloids*. – 2014. – V. 42. – P. 5–41.
26. Windhab, E. J. Emulsion processing—from single-drop deformation to design of complex processes and products // *Chemical Engineering Science*. – 2005. – V. 60. – № 8. – P. 2101–2113.

27. Jafari, S. M. Re-coalescence of emulsion droplets during high-energy emulsification / S. M. Jafari, E. Assadpoor, Y. He // *Food hydrocolloids*. – 2008. – V. 22. – № 7. – P. 1191–1202.

28. Paul, B. Microemulsions: an overview / B. Paul, S. P. Moulic // *Journal of Dispersion Science and Technology*. – 2007. – V. 18. – № 4. – P. 301–367.

29. Winsor, P. A. Hydrotrophy, solubilisation and related emulsification processes / P. A. Winsor // *Transactions of the Faraday Society*. – 1948. – V. 44. – P. 376–398.

30. Luisi, P. L. Solubilization of enzymes and nucleic acids in hydrocarbon micellar solution / P. L. Luisi, L. J. Majid, J. H. Fendler // *Crit. Rev. Biochem.* – 1986. – V. 20. – P. 409–474.

31. Malik, M.A. Microemulsion method: A novel route to synthesize organic and inorganic nanomaterials (review) / M. A. Malik, M. Y. Wani, M. A. Hashim // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2012. – V. 5. – P. 397–417.

32. Bicontinuous microemulsion as reaction medium for the β -glucosidase-catalyzed synthesis of n-hexyl- β -d-glucopyranoside / M. Sathishkumar [et al.] // *Enzyme and Microbial Technology*. – 2008. – V. 42. – № 3. – P. 252–258.

33. Role of bicontinuous microemulsion in the rapid enzymatic hydrolysis of (R, S)-ketoprofen ethyl ester in a micro-reactor / M. Sathishkumar [et al.] // *Bioresource technology*. – 2010. – V. 101. – № 20. – P. 7834–7840.

34. Tang, J. Self-emulsifying drug delivery systems: strategy for improving oral delivery of poorly soluble drugs / J. Tang, J. Sun, Z. G. He // *Current drug therapy*. – 2007. – V. 2. – № 1. – P. 85–93.

35. Microemulsions: a novel approach to enhanced drug delivery / S. Talegaonkar [et al.] // *Recent patents on drug delivery & formulation*. – 2008. – V. 2. – № 3. – P. 238–257.

36. Birdi, K. S. Surface and colloid chemistry / K. S. Bridi. – N. Y.: CRC Press, 1997. – 228 p.

37. Evaluation of the use of microemulsions as eluents in high-performance liquid chromatography / D. El-Sherbiny [et al.] // *Journal of separation science*. – 2003. – V. 26. – № 6–7. – P. 503–509.

38. Шерман, Ф. Эмульсии / Шерман Ф.; под ред. А. А. Абрамзона. – Л.: Химия, 1972. – 422 с.

39. Водолазкая, Н. А. Специфика протекания протолитических реакций в обращенных микрокаплях на основе Аэрозоля ОТ /

Н.А. Водолазкая // Вісник Харківського національного університету. – 2011. – № 976. Хімія. – Вип. 20(43). – Р. 100–113.

40. Soma, J. Deposition of Oil-in-Water Emulsions in Sand Beds in the Presence of Cetyltrimethylammonium Bromide / J Soma, K. Papado // Poulos Environ. Sci. Technol. – 2007. – Р. 145.

41. Характеристика взаимодействия поверхностно-активных веществ на границе вода/масло при разработке микроэмульсионных систем / Т. В. Тихонова [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т. 32. – № 11. – С. 24–31.

42. Characterization and antimicrobial activity of a pharmaceutical microemulsion / H. Zhang [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2010. – V. 395. – P. 154–160.

43. Rao, J. Lemon oil solubilization in mixed surfactant solutions: Rationalizing microemulsion & nanoemulsion formation / J. Rao, D. McClements // Food Hydrocolloids. – 2012. – V. 26. – P. 268–276.

44. Shishu, S. Development of Novel Microemulsion-Based Topical Formulations of Acyclovir for the Treatment of Cutaneous Herpetic Infections / S. Shishu, K. Rajan // AAPS PharmSciTech – 2009. – Vol. 10. – № 2. – P. 559–565.

45. Aloisio, C. Development and characterization of a biocompatible soybean oil-based microemulsion for the delivery of poorly water-soluble drugs / C. Aloisio, M. R. Longhi, A. G. Oliveira // Journal of pharmaceutical sciences. – 2015. – V. 104. – P. 3535–3543.

46. Biocompatible lecithin-based microemulsions with rhamnolipid and sophorolipid biosurfactants: Formulation and potential applications / T.L. Nguyen [et al.] // Journal of Colloid and Interface Science. – 2010. – V. 348. – P. 498–504.

47. Xuan, X. Lecithin-Linker Microemulsion Gelatin Gels for Extended Drug Delivery / X. Xuan, Y. Cheng, E. Acosta // Pharmaceutics. – 2012. – V. 4. – P.104–129.

48. Acosta, E. Lecithin-linker microemulsions in transdermal delivery / E. Acosta, O. Chung, X. Y. Xuan // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2011. – V. 21. – P. 77–87.

49. Effect of surfactant concentration on transdermal lidocaine delivery with linker microemulsions / J. S. Yuana [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2010. – V. 392. – P. 274–284.

50. Lecithin-based nanostructured gels for skin delivery: An update on state 3 of art and recent applications / Y. S. R. Elnaggar [et al.]. – Journal of Controlled Release. – 2014. – V. 180. – P. 10–24.

51. Самоорганизация в смешанных мицеллярных растворах цвиттер-ионного и анионного поверхностно-активных веществ / Д. А. Куряшов [и др.] // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – Т. 16. – № 1 – С. 32–36.

52. Preparation, Evaluation, and NMR Characterization of Vinpocetine Microemulsion for Transdermal Delivery / L. Hua [et al.] // Drug development and industrial pharmacy. – 2009. – V. 30. – № 6. – P. 657–666.

53. Aulton, M. Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines / M. Aulton. – Edinburgh. Churchill Livingstone. – 2007. – P. 717.

54. Szumala, P. Perfectly wetting mixtures of surfactants from renewable resources: the interaction and synergistic effects on adsorption and micellization / P. Szumala, A. Mowinska // J. Surfact. Deterg. – 2016. – V. 19. – № 3. – P. 437–445.

55. Саутина, Н. В. Влияние межмолекулярных взаимодействий в системе лецитин – пропиленгликоль на межфазной границе вода / вазелиновое масло на характер образования самоорганизующихся структур / Н. В. Саутина, А. О. Захарова, Ю. Г. Галяметдинов // Жидкие кристаллы и их практическое использование. – 2017. – Т. 17. – № 2. – С. 35–41.

56. Ibrahim, N. Effects of functional group of non-ionic surfactants on the stability of emulsion / N. Ibrahim, I. A. Roman, M. R. Yusop // MJAS. – 2015. – V. 19. – № 1. – P. 261–267.

57. Соболева, О.А. Смешанные мицеллы и адсорбционные слои неионогенного поверхностно-активного вещества с катионным (мономерным и димерным) / О. А. Соболева, М. В. Кривобокова // Вестник московского университета. – 2004. – Серия 2. Химия. – Т. 45. – № 5. – С. 344–349.

58. Rosen, M.J. Surfactant – surfactant interactions in mixed monolayer and mixed micelle formation / M. J. Rosen, Q. Zhou // Langmuir. – 2001. – V. 17. – № 12. – P. 3532–3537.

59. Li, F. Surface properties of cationic gemini surfactants and their interaction with alkylglucoside or -maltoside surfactants / F. Li, M. J. Rosen, S. B. Sulthana // Langmuir. – 2001. – V. 17. – № 4. – P. 1037–1042.

60. Zhou, Q. Molecular interactions of surfactants in mixed monolayers at the air/aqueous solution interface and in mixed micelles in aqueous media: the regular solution approach / Q. Zhou, M. J. Rosen // Langmuir. – 2003. – V. 19. – № 11. – P. 4555–4562.

61. Ghosh, S. Interaction of sodium N-lauroylsarcosinate with N-alkylpyridinium chloride surfactants: Spontaneous formation of pH-responsive, stable vesicles in aqueous mixtures / S. Ghosh, J. Dey // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2011. – P. 208–216.

62. Объемные и поверхностные свойства бинарных и тройных смесей алкилполиглюкозидов с анионным и неионогенным поверхностно-активными веществами. / А. П. Дремук [и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. – 2015. – Т. 31. – № 9. – С. 111–117.

63. Synergism and foaming properties in binary mixtures of a biosurfactant derived from *Camellia oleifera* Abel and synthetic surfactants / H. Jian [et al.] // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2011. – V. 359. – № 2. – P. 487–492.

64. Investigation of surfactant/cosurfactant synergism impact on ibuprofen solubilization capacity and drug release characteristics of nonionic microemulsions / L. Djekic [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2012. – V. 433. – P. 25–33.

65. Phase behavior, microstructure transition, and antiradical activity of sucrose laurate/propylene glycol/the essential oil of *Melaleuca alternifolia*/water microemulsions / S. Kim [et al.] // *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*. – 2009. – V. 348. – P. 289–297.

66. Szelag, H. Effect of Alkyl Sulfate on the Phase Behavior of Microemulsions Stabilized with Monoacylglycerols / H. Szelag, P. Szumala // *Journal of Surfactants and Detergents*. – 2010. – V. 14. – № 2. – P. 245–255.

67. Саутина, Н. В. Фазовые переходы и надмолекулярная организация в системе вода/оксиэтилированный изонилфенол: дистеарат полиглицерил-3 метилглюкозы/вазелиновое масло / Н. В. Саутина, Ю. Г. Галяметдинов // *Жидкие кристаллы и их практическое использование*. – 2016. – V. 16. – № 2. – С. 62–69.

68. Саутина, Н. В. Влияние пропиленгликоля на образование сомоорганизующихся структур в системе вода/лецитин/вазелиновое масло / Н. В. Саутина, Ю. Г. Галяметдинов // *Жидк. крист. и их практич. использ.* – 2016. – Т. 16. – № 1. – С. 83–89.

69. Саутина, Н. В. Фазовые равновесия в системе вода / лецитин: пропиленгликоль / вазелиновое масло / Н. В. Саутина, К. И. Ситдикова, Ю. Г. Галяметдинов // *Вестник КТУ*. – 2014. – Т. 17. – № 17. – С. 23–26.

70. Xavier-Junior, F. H. Microemulsion systems containing bioactive natural oils: an overview on the state of the art / F.H-Xavier Junior,

C. Vauthier, A. Morais // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2017. – V. 43. – P. 700–714.

71. Tadros, Th. F. Applied Surfactants: Principles and Applications / Th.F. Tadros. – Wiley-VCH, 2005. – 634 p.

72. Zeidler, U. / U. Zeidler // SÖFW-Journal. – 1992. – № 118. – С. 1001–1007.

73. Dahms, G. H. Choosing Emollients and Emulsifier for Sunscreen Products / G. H. Dahms // Cosm. And Toil. – 1994. – № 109. – С. 45–52.

74. Эрнандес, Е. Липидный барьер кожи и косметические средства / Е. Эрнандес, А. Марголина, А. Петрухина. – М.: ООО «Фирма Клавель», 2003. – 340 с.

75. Чудинова, Н. Н. Синтез и коллоидно-химические характеристики косметических эмульсий, стабилизированных смесями ПАВ. – дис. ... канд. хим. наук. – М., 2014. – 133 с.

76. Roehl, E. L. Evolution of basic properties of macadamia nut oil / E. L. Roehl, H. M. Brand // SÖFW-Journal. – 1991. – № 117. – С. 141–144.

77. Коллоидно-химические закономерности при выборе неполярной фазы микроэмульсий, используемых для получения косметических средств / Н. В. Саутина [и др.] // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2015. – Т. 58. – № 11. – С. 73–76.

78. Zeidler, U. / U. Zeidler // Fette Seifen Anstrichmittel. – 1985. – № 87. – С. 403–408.

79. Hameyer, P. Emulsions – Technology, Structures, Ingredients, Formulations / P. Hameyer, A. Bungard // Verlag fur chemische Industrie. – Augsburg. – 1998. – С. 234–238.

80. Трофимова, Е. С. Микроэмульсия на основе лецитина / Е. С. Трофимова, Н. М. Мурашова, Н. В. Юртов // Успехи в химии и технологии. – 2016. – № 12. – С. 12–14.

81. Raman, A. I. Microemulsions with Palm Oil Derivatives Stabilized by a Nonionic Surfactant: Effects of Temperature and Cosurfactant / I. Ab. Raman, H. Suhaimi, J. T. Tiddy // Journal of Dispersion Science and Technology. – 2005. – V. 26. – P. 355–364.

82. Kenneth, C. O. Poloxamer-Stabilized Topical Miconazole Nitrate-Loaded Microemulsion: Formulation Design and Characterization / C. O. Kenneth, C. K. Franklin, A. B. Isah // Journal of Dispersion Science and Technology. – 2013. – V. 34. – P. 1563–1575.

83. Прокопова, Л. А. Влияние растительных масел на образование лецитиновых органогелей и жидких кристаллов в системе леци-

тин – вазелиновое масло – вода / Л. А. Прокопова // Успехи в химии и химической технологии. – 2014. – Т. 28. – № 6. – С. 64–66.

84. Gupta, R. R. AOT water-in-oil microemulsions as a penetration enhancer in transdermal drug delivery of 5-fluorouracil. *Colloids Surf B Biointerfaces* / R. R. Gupta, S. K. Jain, M. K. Varshney. – 2005. – P. 25–32.

85. Characterization of caprylocaproyl macrogolglycerides based microemulsion drug delivery vehicles for an amphiphilic drug / L. Djordjevic [et al.] // *Int J Pharm.* – 2004. – P. 271.

86. On the stability of ascorbic acid in emulsified systems for topical and cosmetic use / M. Gallarate [et al.] // *Int J Pharm.* – 1999. – P. 241.

87. Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam / Y. Yuan [et al.] // *Int J Pharm.* – 2006. – P. 321.

88. Enhancement of transdermal delivery of theophylline using microemulsion vehicle / X. Zhao [et al.] // *Int J Pharm.* – 2006. – P. 327.

89. Microemulsions for topical delivery of estradiol / S. Peltola [et al.] // *Int J Pharm.* – 2003. – V. 254. – № 2. – P. 99–107.

90. A study of microemulsion systems for transdermal delivery of triptolide / H. Chen [et al.] // *J Control Release.* – 2004. – V. 98. – № 3. – P. 427–436.

91. Osborne, D. W. Microemulsions as topical drug delivery vehicles: in-vitro transdermal studies of a model hydrophilic drug / D. W. Osborne, A. J. Ward, K. J. O'Neill. // *J Pharm Pharmacol.* – 1991. – V. 43. – № 6. – P. 450–454.

92. Peira, E. Transdermal permeation of apomorphine through hairless mouse skin from microemulsions / E. Peira, P. Scolari, M.R. Gasco // *Int J Pharm.* – 2001. – V. 226. – № 1–2. – P. 47–51.

93. Kweon, J. H. Transdermal delivery of diclofenac using microemulsions / J. H. Kweon, S. C. Chi, E. S. Park // *Archives of Pharmacal Research.* – 2004. – Vol. 27. – P. 351–356.

94. Assessment of diclofenac permeation with different formulations: Anti-inflammatory study of a selected formula / E. Escribano [et al.] // *Eur J Pharm Sci.* – 2003. – V. 19. – № 4. – P. 203–210.

95. Transdermal delivery of ketoprofen using microemulsions / Y. S. Rhee, [et al.] // *Int J Pharm.* – 2001. – V. 228. – № 1–2. – P. 161–170.

96. Холмберг, Х. Поверхностно-активные вещества и полимеры в водных растворах / Х. Холмберг, Б. Иенссон, Б. Кронберг. – М.: Бином. – 2007. – С. 312–326.

97. Шибает В. П. Необычные кристаллы или загадочные жидкости / В. П. Шибает // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 11. – С. 37–46.
98. Kovarova, A. Unusual polymorphism in new bent-shaped liquid crystals based on biphenyl as a central molecular core / A. Kovarova, S. Svetlik, V. Kozmik // Beilstein J Org Chem. – 2014. – № 10. – P. 794–807.
99. Lusiana, N. Preparation, characterization, and in vitro permeation study of terbinafine HCl in poloxamer 407-based thermogelling formulation for topical application / N. Lusiana, C. C. Muller-Goymann // AAPS PharmSciTech. – 2011. – V. 12. – № 2. – P. 496–506.
100. The cubic phase of monoglyceride-water systems. Arguments for a structure based upon lamellar bilayer units / G. Lindblom [et al.] // J Am Chem Soc. – 1979. – V. 101. – № 19. – P. 5465–5470.
101. Gray, G. W. Molecular Structure and the Properties of Liquid Crystals / G. W. Gray // Academic Press. – 1962. – V. 139. – № 3551. – P. 206–207.
102. Brown, G. H. Liquid crystals and biological structures / G. H. Brown, J. J. Wolken // Academic Press, New York. – 1979. – P. 200.
103. Lipowsky, R. Handbook of biological physics / R. Lipowsky, E. Sackman // Elsevier Science, Netherlands. – 1995. – 1020 p.
104. Singer, S. J. The fluid mosaic model of the structure of cell-membranes / S. J. Singer, G. L. Nicolson // Science. – 1972. – V. 175. – P. 720–731.
105. Shimshick, E. J. Lateral phase separation in phospholipid membranes / E. J. Shimshick, H. M. McConnell // Biochemistry. – 1973. – V. 12. – № 12. – P. 2351–2360.
106. Trauble, H. Studies of crystalline-liquid crystalline phase-transition of lipid model membranes / H. Trauble, E. Sackmann // J Am Chem Soc. – 1972. – V. 94. – № 13. – P. 4499–4510.
107. Браун, Г. Жидкие кристаллы и биологические структуры / Г. Браун, Дж. Уолкнен. – М.: Мир, 1982. – 198 с.
108. Tardieu, A. Structure and polymorphism of the hydrocarbon chains of lipids: a study of lecithin-water phases / A. Tardieu, V. Luzatti, F. C. Reman // Mol. Biol. – 1973. – V. 75. – P. 711–733.
109. Koynova, R. Phase transitions and phase behavior of lipids / R. Koynova, B. Tenchov // Encyclopedia of biophysics. – 2013. – P. 1841–1854.

110. Liu, Y. Role of Liquid Crystal in the Emulsification of a Gel Emulsion with High Internal Phase Fraction // Y. Liu, S. Friberg // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2009. – V. 340. – № 2. – P. 261–268.

111. Rand, R.P. Cardiolipin forms hexagonal structures with divalent cations / R.P. Rand, S.S. Gupta // *Biochim. and Biophys. Acta*. – 1972. – V. 255. – P. 484–492.

112. Rogers, J. Change in the optic sign of the lamellar phase (G) in the aerosol OT/water system with composition or temperature / J. Rogers, P.A. Winsor // *J. Colloid Interface Sci.* – 1969. – № 30. – P. 247–257.

113. Reverend, L. Design and application of water-in-oil emulsions for use in lipstick formulations / L. Reverend, M. S. Taylor, I. T. Norton // *International Journal of Cosmetic Science*. – 2011. – V. 33. – P. 263–268.

114. Liquid Crystals Pharmaceutical Application: A Review / I. Tadwee [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. – 2012. – V. 1. – № 2. – P. 6–11.

115. K. D. Lawson, T. J. Flautt // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – V. 89. – P. 5489–5491.

116. Modification of nonionic vesicles by adding decanol and functional lanthanide ions / N. M. Selivanova [et al.] // *J. Surfact. Deterg.* – 2017. – № 20. – P. 309–319.

117. Self-assembled lyotropic liquid crystalline phase behaviour of monoolein-capric acid-phospholipid nanoparticulate systems / J. Zhai [et al.] // *Langmuir*. – 2017. – P. 2571–2580.

118. Berry, N. Food-grade Microemulsions As Nano-scale Controlled Delivery Vehicles / N. Berry, R. Yada, D. Rousseau // *Food and Industrial Bioproducts and Bioprocessing*. – 2012. – P. 145–166.

119. Matveenko V. N. Phase equilibria in the four-component system of the type water-mixture of nonionic surfactant – oleic acid / V. N. Matveenko, B. Y. Drovetskij, E. A. Kirsanov // *Colloid journal*. – 1993. – V. 6. – P. 60–69.

120. Образование и свойства микроэмульсий, стабилизированных оксиэтилированными глицеридами / Т. В. Глухова [и др.] // *Коллоидный журнал*. – 2005. – Т. 67. – № 3. – С. 328–332.

121. Microstructure, Morphology, and Ultrafast Dynamics of a Novel Edible Microemulsion / R. Saha [et al.] // *Langmuir*. – 2012. – № 28. – P. 8309–8317.

122. Krauelc, K. Transdermal delivery of hydrophobic and hydrophilic local anesthetics from o/w and w/o Brij 97-based microemulsions /

K. Krauelc, T. Radesc // *J Pharm Pharmaceut Sci.* – 2007. – V. 154. – N 2. – P. 131–137.

123. Subudhi, B. B. Self-Microemulsifying Drug Delivery System: Formulation and Study Intestinal Permeability of Ibuprofen in Rats / B. B. Subudhi, S. Mandal // *Journal of Pharmaceutics.* – 2013. – V. 6. – № 2. – P. 130–138.

124. Bicontinuous Water-AOT/Tween85-Isopropyl Myristate Microemulsion: A New Vehicle for Transdermal Delivery of Cyclosporin A / H. Liu [et al.] // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 2006. – V. 32. – P. 549–557.

125. Kanan, K. Nanostructured Microemulsion Phase Behavior Using AOT or Extended Surfactant Combined with a Cationic Hydrotrope / K. Kanan, H. Yousef, I. Kayali // *Journal of Surface Engineered Materials and Advanced Technology.* – 2012. – V. 2. – P. 53–60.

126. Влияние состава микроэмульсии AOT на гидродинамический диаметр и электрофоретическую подвижность наночастиц оксида титана / Н. О. Шапаренко [и др.] // *Журнал физической химии.* – 2018. – Т. 92. – № 5. – С. 775.

127. Petrov, P. G. Rheology at the Phase Transition Boundary: 1. Lamellar L_{α} Phase of AOT Surfactant Solution / P. G. Petrov, S. V. Ahir, E.M. Terentjev // *Langmuir.* – 2002. – V. 18. – P. 9133–9139.

128. Caria, A. Phase Behavior of Catanionic Surfactant Mixtures: Sodium Bis (2-ethylhexyl) sulfosuccinate – Didodecyldimethylammonium bromide – Water System / A. Caria, A. Khan // *Langmuir.* – 1996. – V. 12. – P. 6282–6290.

129. Structure of Liquid Crystalline Aerosol-OT and Its Alkylammonium Salts / G. Ungar [et al.] // *Langmuir.* – 2009. – V. 25. – № 18. – P. 11067–11072.

130. Fontell, K. J. The Structure of the Liquid Crystalline Optical Isotropic Viscous Phase Occurring in Some Aerosol OT Systems / K.J. Fontell // *Colloid Interface Sci.* – 1973. – V. 43. – P. 156–164.

131. Influence of vitamin E acetate and other lipids on the phase behavior of mesophases based on unsaturated monoglycerides / L. Sagalowicz [et al.] // *Langmuir.* – 2013. – V. 29. – P. 8222–8232.

132. Photo-induced phase transitions to liquid crystal phases: Influence of the chain length. *Materials* / M. Petri [et al.]. – 2009. – P. 1305–1322.

133. Phase transition between microemulsion and lamellar liquid crystal. *Langmuir* / N. Nakamura [et al.]. – N.Y., 1997. – P. 2001–2006.

134. Structure and phase equilibria of the soybean lecithin/peg 40 monostearate/water system. *Langmuir* / G. Montalvo [et al.]. – N.Y., 2013. – P. 14369–14379.
135. Zhang, W. Study on the formation and properties of liquid crystal emulsion in cosmetic. *Journal of cosmetics, dermatological sciences and applications* / W. Zhang, L. Lingyan. – N.Y., 2013. – 139–144 p.
136. In-situ phase transition from microemulsion to liquid crystal with the potential of prolonged parenteral drug delivery / X. Rena [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2012. – V. 431. – № 1–2. – P. 130–137.
137. Muller-Goymann, C.C. Sustained release from reverse micellar solutions by phase transformations into lamellar liquid crystals / C.C. Muller-Goymann, H.-J. Hamann // *J. Control. Rel.* – 1993. – V. 23. – P. 165–174.
138. Evaluation of Interactions between Liquid Crystal Films and Silane Monolayers by Atomic Force Microscopy / N. M. Selivanova [et al.] // *Journal of Molecular Liquids*. – 2017. – V. 230. – P. 574–578.
139. Саутина, Н. В. Фазовые превращения в самоорганизующейся системе на основе лецитина / Н. В. Саутина, А. Т. Губайдуллин, Ю. Г. Галяметдинов // *ЖПХ*. – 2017. – Т. 90. – Вып. 11. – С. 1482–1488.
140. Structure and phase behavior of lecithin – based microemulsions: a study of chain length dependence / P. Schurtenberger [et al.] // *J. of colloid and Interface Sci.* – 1993. – V. 156. – P. 43–51.
141. Dierking, I. Textures of liquid crystals / I. Dierking. – Weinheim: Wiley-VCH, 2003. – 213 p.
142. Gosenca, M. Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate / M. Gosenca, M. Bester-Rogac, M. Gasperlin // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2013. – V. 50. – P. 114–122.
143. Влияние структуры адсорбционных слоев на формирование полимерно-мономерных частиц в процессе эмульсионной полимеризации / С. В. Жаченков [и др.] // *Пластические массы*. – 2013. – № 3. – С. 4–9.
144. Weder, H. Process for the production of a nanoemulsion of oil particles in an aqueous phase / H. Weder, M. Mutsch / *US Patent 5152923*. 1992.
145. Миттел, К. Мицеллообразование, солюбилизация и микроэмульсии / К. Миттел. – М.: Мир, 1980. – 597 с.

146. Reverend, L. Design and application of water-in-oil emulsions for use in lipstick formulations / L. Reverend, M. S. Taylor, I. T. Norton // *International Journal of Cosmetic Science*. – 2011. – V. 33. – P. 263–268.

147. Liquid Crystals Pharmaceutical Application: A Review / I. Tadwee [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. – 2012. – V. 1. – № 2. – P. 6–11.

148. Zhang, W. Study on the Formation and Properties of Liquid Crystal Emulsion in Cosmetic / W. Zhang, L. Liu // *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. – 2013. – V. 3. – P. 139–144.

149. Liu, Y. Role of liquid crystal in the emulsification of a gel emulsion with high internal phase fraction / Y. Liu, E. Stig // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2009. – V. 340. – P. 261–268.

150. Принципы составления эмульсий, используемых в форме спрея / Н. Вуцинич-Миланкович [и др.] // *SOFW Journal*. – 2004. – № 2. – С. 14–19.

151. Studies on the phase behavior of the microemulsions formed by mixed cationic and nonionic surfactants / Diao Z. [et al.] // *Colloid Journal*. – 2011. – Т. 73. – № 5. – С. 620–628.

152. Kim, Y. Morphogenesis of defects and tactoids during isotropic-nematic phase transition in self-assembled lyotropic chromonic liquid crystals / Y. Kim, S. V. Shiyonovskii, O. D. Lavrentovich // *Journal of Physics: Condensed Matter*. – 2013. – V. 1. – P. 3–34.

153. Endogenous nonionic saturated monoethanolamide lipids: solid state, lyotropic liquid crystalline, and solid lipid nanoparticle dispersion behavior / S.M. Sagnella [et al.] // *J. phys. chem. B*. – 2010. – V. 114. – P. 1729–1737.

154. Галяметдинов, Ю. Г. Синтез и свойства жидкокристаллических металлокомплексов: дис. ... д-ра хим. наук. / Ю. Г. Галяметдинов. – Казань, 1997. – 170 с.

155. Liquid crystalline phases of 1,2-dimethyl-3-hexadecylimidazolium bromide and binary mixtures with water / C. Li [et al.] // *Journal of colloid and interface science*. – 2010. – V. 349. – P. 224 – 229.

156. Саутина, Н. В. Исследование фазовых переходов в лиотропных жидкокристаллических эмульсионных системах монодециловый эфир тетраэтиленгликоля/вода/вазелиновое масло методом краевого угла смачивания / Н. В. Саутина, К. И. Ситдикова, Ю. Г. Галяметдинов – *ЖПХ*. – 2014. – Т. 87. – № 4. – С. 424–429.

157. Галяметдинов, Ю. Г. Идентификация микроэмульсионной и жидкокристаллической фаз системы вода/монодециловый эфир тет-

раэтиленгликоля / вазелиновое масло методом краевого угла смачивания / Ю. Г. Галяметдинов, Н. В. Саутина, К. И. Ситдикова // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2014. – Т. 57. – №8. – С. 27–31.

158. Prausnitz, M. R. Transdermal drug delivery / M.R. Prausnitz, R. Langer // *Nat. Biotechnol.* – 2008. – V. 26. – P. 1261–1268.

159. Задымова, Н. М. Коллоидно-химические аспекты трансдермальной доставки лекарств / Н.М. Задымова // *Коллоидный журнал.* – 2013. – Т. 75. – № 5. – С. 543–556.

160. Mbah, C. J. Perspectives on transdermal drug delivery / C. J. Mbah, P. F. Uzor, E. O. Omeje // *J. Chem.Pharm.* – 2011. – V. 3. – P. 680–700.

161. Чрескожное введение лекарственных средств: современные аппликационные лекарственные формы / под ред. П. Г. Мизиной, В.А. Быкова. – Самара, 2004. – 608 с.

162. Трансдермальные терапевтические системы / В. И. Саломатина [и др.]. – М: МИА, 2011. – С. 309–345.

163. Чугунов, А. О. Доставка лекарств через кожу: обзор современных и будущих подходов. Косметика и медицина / А. О. Чугунов. – 2008. – С. 79–272.

164. Walters, K. A. *Dermatological and Transdermal Formulations* / K.A Walters, M. Dekker. – N.Y., 2002. – 628 p.

165. Lawrence, M. J. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems / M. J. Lawrence, G. D. Rees // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2012. – V. 64. – P. 175–193.

166. Improved drug delivery using microemulsions: rationale, recent progress, and new horizons / R. P. Bagwe [et al.] // *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Syst.* – 2001. – V. 18. – P. 77–140.

167. Kreilgaard, M. NMR characterisation and transdermal drug delivery potential of microemulsion systems / M. Kreilgaard, E. J. Pedersen, J. W. Jaroszewski // *J. Controlled Release.* – 2000. – V. 69. – P. 421–433.

168. Tenjarla, S. Microemulsions: an overview and pharmaceutical applications / S. Tenjarla // *Crit. Rev. Ther.Drug.* – 1999. – V. 16. – P. 461–521.

169. Attwood, D. Studies of solubilized micellar solutions. I. Phase studies and particle size analysis of solutions formed with nonionic surfactants / D. Attwood, L. R. J. Currie, P. H. Elworthy // *Journal of colloid and Interface Science.* – 1974. – V. 46. – № 2. – P. 249–254.

170. Bhargava, H. N. Using microemulsions for drug delivery / H. N. Bhargava, A. Narurkar, L. M. Lieb // *Pharm. Tech.* – 1999. – P. 46–52.
171. Attwood, D. Microemulsions / D. Attwood, P. Dekker // *Colloidal Drug Delivery Systems.* – 1994. – P. 31–71.
172. Eccleston, J. Microemulsions / J. Eccleston, J. Swarbrick, J. C. Boylan // *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* – 1999. – P. 375–421.
173. Xuan, X. Y. Lecitin-linker microemulsion-based gels for drug delivery: дис. / X. Y Xuan. – Toronto, 2011. – P. 78.
174. Lawrence, M. J. Microemulsions as drug delivery vehicles / M. J. Lawrence // *Curr. Opin. Colloid Interface.* – 2011. – P. 826–832.
175. Sarciaux, J. M. Using microemulsion formulations for drug delivery of therapeutic peptides / J. M. Sarciaux, L. Acar, P. A. Sado // *Int. J. Pharm.* – 2000. – V. 12. – P. 127–136.
176. Constantinides, P. P. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects / P. P. Constantinides // *Pharm. Res.* – 2007. – P. 1561–1572.
177. Trotta, M. Effect of oil phase composition on the skin permeation of felodipine from (o/w) microemulsions / M. Trotta, S. Morel, M. R. Gasco // *Pharmazie.* – 2011. – V. 7. – P. 50–53.
178. Kantaria, S. Gelatin-stabilised microemulsion-based organogels: rheology and application in iontophoretic transdermal drug delivery / S. Kantaria, G. D. Rees, M. J. Lawrence // *J. Control. Rel.* – 2012. – P. 355–365.
179. Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery / S. P. Callender [et al.] // *Int J Pharm.* – 2017. – V. 526. – № 1–2. – P. 425–442.
180. Lecithin organogels as matrix for transdermal transport of drugs / H. Willmann [et al.] // *J. Pharm. Sci.* – 2012. – V. 69. – P. 871–874.
181. Ritschel, W. A. Microemulsions for improved peptide absorption from the gastrointestinal tract / W. A. Ritschel // *Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 2005. – V. 54. – P. 201–209.
182. Formulation and characterization of biocompatible microemulsions for topical administration of sodium diclofenac / V. Cojocaru, [et al.] // *Studia Universitatis “Vasile Goldiș”, Seria Științele Vieții.* – 2014. – V. 24. – № 1. – P. 67–71.
183. Rao, M. Formulation development and evaluation of diclofenac sodium microemulsion / M. Rao, R. B. Reddy, R. Kumar // *IAJPS.* – 2015. – V. 2. – № 12. – P. 1673–1688.

184. Comparison of Different Water/Oil Microemulsions Containing Diclofenac Sodium: Preparation, Characterization, Release Rate, and Skin Irritation Studies / G. Kantarc [et al.] // *AAPS PharmSciTech.* – 2007. – V. 8. – № 4. – P. 1–8.
185. Trotta, M. Diffusion of steroid hormones from o/w microemulsions: influence of the cosurfactant / M. Trotta, M. R. Gasco, F. Pattarino // *Acta Pharm. Technol.* – 1998. – V. 69. – P. 421–433.
186. Effect of oil on the level of solubilization of testosterone propionate into nonionic oil-in-water microemulsions / C. Malcolmson. [et al.] // *J. Pharm. Sci.* – 2014. – V. 89. – P. 109–116.
187. Fubini, B. Microcalorimetric study of microemulsions as potential drug delivery systems. II. Evaluation of enthalpy in the presence of drugs / B. Fubini, M. R. Gasco, M. Gallarate // *Int. J. Pharm.* – 2002. – V. 21. – P. 213–217.
188. Malcolmson, C. A comparison of the incorporation of model steroids into non-ionic micellar and microemulsion systems / C. Malcolmson, M. J. Lawrence // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2012. – V. 45. – P. 141–143.
189. Florence, A. T. *Modern Pharmaceutics: Applications and Advances* / A.T. Florence, J. Siepmann. – CRC Press, 2009. – 560 p.
190. Preparation and evaluation in vitro of solutions and o/w microemulsions containing levobunolol as ion pair / M. Gallarate [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 1996. – V. 16. – P. 219–225.
191. Siebenbrodt, I. Poloxamer-systems as potential ophthalmics II. Microemulsions / I. Siebenbrodt, S. Keipert // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2011. – P. 25–30.
192. Solubilisation of antifungal drugs in water/POE(20) sorbitan monooleate/oil systems / M. J. Garcia-Celma [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2012. – V. 43. – P. 77–81.
193. Carlfors, J. Lidocaine in microemulsion – a dermal delivery system / J. Carlfors, I. Blute, V. Schmidt // *Disp. Sci. Technol.* – 2011. – V. 12. – P. 467–482.
194. Leodidis, E. B. Amino acids in AOT reversed micelles. 2. The hydrophobic effect and hydrogen bonding as driving forces for interfacial solubilization / E. B. Leodidis, T. A. Hatton // *Journal of Physical Chemistry.* – 1990. – V. 94. – № 16. – P. 6411–6420.
195. Crystallization of Organic Compounds in Reversed Micelles. I. Solubilization of Amino Acids in Water– Isooctane– AOT Microemulsions / J. Yano [et al.] // *Langmuir.* – 2000. – V. 16. – № 26. – P. 9996–10004.

196. Partitioning of L-lysine monohydrochloride in aqueous two-phase systems of Poly (ethylene glycol) and dipotassium hydrogen phosphate or trisodium citrate 5-hydrate / M. Mirsiaghi [et al.] // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2010. – V. 55. – № 9. – P. 3005–3009.

197. Солюбилизация L-лизина в обратных микроэмульсиях H₂O/бис-(2-этилгексил) сульфосукцинат натрия / изопропилмиристат / А. И. Рыбакова [и др.] // *Материалы XXI Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием)*. – Н. Новгород, 2018. – С. 426.

198. Linker-based bio-compatible microemulsions / E.J. Acosta [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2005. – V. 39. – P. 1275–1282.

199. Саутина, Н. В. Самоорганизующиеся структуры на основе лецитина для направленной доставки цефотаксима / Н.В. Саутина, К.В. Силахина, Ю.Г. Галяметдинов // *Материалы XX Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием)*. – Н. Новгород, 2017. – С. 190.

200. Glycerol monooleate/poloxamer 407 cubic nanoparticles as oral drug delivery systems: I. In vitro evaluation and enhanced oral bioavailability of the poorly water-soluble drug simvastatin / J. Lai [et al.] // *AAPS PharmSciTech.* – 2009. – V. 10. – № 3. – P. 960–966.

201. Ocular delivery of cyclosporine A based on glycerol monooleate/poloxamer 407 liquid crystalline nanoparticles: preparation, characterization, in vitro corneal penetration and ocular irritation / Y. Chen [et al.] // *J Drug Target.* – 2012. – V. 20. – №10. – P. 856–863.

202. Cubosome dispersions as delivery systems for percutaneous administration of indomethacin / E. Esposito [et al.] // *Pharm Res.* – 2005. – V. 22. – N. 12. – P. 2163–2173.

203. In vitro release and skin permeation of tacrolimus from monoolein-based liquid crystalline nanoparticles / R. K. Thapa [et al.] // *J Drug Deliv Sci Technol.* – 2012. – V. 22. – N. 6. – P. 479–484.

204. Muller-Goymann, C. C. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration / C. C. Muller-Goymann // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2004. – V. 58. – № 2. – P. 343–356.

205. Estracanholli, E.A. Liquid crystalline systems for transdermal delivery of celecoxib: In Vitro drug release and skin permeation studies / E. A. Estracanholli, A. B. Cintra, M. G. Lara // *AAPS PharmSciTech.* – 2014. – V. 15. – № 6. – P. 1468–1475.

206. Lopes, L. B. Enhancement of skin penetration of vitamin K using monoolein-based liquid crystalline systems / L. B. Lopes, F. F. F. Speretta // *Eur J Pharm Sci.* – 2007. – V. 32. – №3. – P. 209–215.

207. Oral and transdermal drug delivery systems: role of lipid-based lyotropic liquid crystals / R. Rajabalaya [et al.] // *Volume.* – 2017. – V. 11. – P. 393–406.

208. Siepmann, J. Higuchi Equation: Derivation, Applications, Use and Misuse / J. Siepmann, N. A. Peppas // *International Journal of Pharmaceutics.* – 2011. – V. 418. – P. 6–12.

209. Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery / C. Guo [et al.] // *Drug Discov Today.* – 2010. – V. 15. – № 23–24. – P. 1032–1040.

210. Fong, W-K. Stimuli responsive liquid crystals provide “on-demand” drug delivery in vitro and in vivo / W-K. Fong, T. Hanley, B. J. Boyd // *J Control Release.* – 2009. – V. 135. – № 3. – P. 218–226.

211. Zabara, A. Controlling molecular transport and sustained drug release in lipid-based liquid crystalline mesophases / A. Zabara, R. Mezzenga // *J Control Release.* – 2014. – V. 188. – P. 31–43.

212. Negrini, R., pH-responsive lyotropic liquid crystals for controlled drug delivery / R. Negrini, R. Mezzenga // *Langmuir.* – 2011. – V. 27. – № 9. – P. 5296–5303.

213. Chen, Y. Cubic and hexagonal liquid crystals as drug delivery systems / Y. Chen, P. Ma, S. Gui // *Biomed Res Int.* – 2014. – P. 1–12.

214. Amphiphilic Molecules in Drug Delivery Systems / S. dos Santos [et al.] // In: Coelho J, editor. – 2013. – P. 35–85.

215. Kumar, G. P. Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery – an overview / G. P. Kumar, P. Rajeshwarrao // *Acta Pharm Sin B.* – 2011. – V. 1. – № 4. – P. 208–219.

216. Arunothayanun, P. The effect of processing variables on the physical characteristics of non-ionic surfactant vesicles (niosomes) formed from a hexadecyl diglycerol ether / P. Arunothayanun, M.S. Bernard // *Int J Pharm.* – 2000. – V. 201. – № 1. – P. 7–14.

217. Lara, M. G. In vitro drug release mechanism and drug loading studies of cubic phase gels / M. G. Lara, J. H. Collett // *Int J Pharm.* – 2005. – V. 293. – № 1–2. – P. 241–250.

218. Transdermal delivery of flurbiprofen from surfactant-based vesicles: particle characterization and the effect of water on in vitro transport / T. Uchino [et al.] // *Int J Pharm.* – 2014. – V. 464. – № 1–2. – P. 75–84.

219. Nesseem, D. I. Formulation and evaluation of itraconazole via liquid crystal for topical delivery system / D. I. Nesseem // *J Pharm Biomed Anal.* – 2001. – V. 26. – N 3. – P. 387–399.

220. Novel organogel based lyotropic liquid crystal physical gels for controlled delivery applications / V. K. Singh [et al.] // *Eur Polym J.* – 2015. – V. 68. – P. 326–337.

221. Negrini, R. pH-Responsive Lyotropic Liquid Crystals for Controlled Drug Delivery / R. Negrini, R. Mezzenga // *Langmuir* – 2011. – V. 27. – N 9. – P. 5296–5303.

222. Zhang, L. Nanoparticles in medicine: Therapeutic applications and developments / L. Zhang, F. Gu, R. S. Langer // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – V. 83. – P. 761–769.

223. Evaluating the link between self-assembled mesophase structure and drug release / S. Phan [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2011. – V. 421. – P. 176–182.

224. Fong, C. Lyotropic liquid crystal engineering-ordered nanostructured small molecule amphiphile selfassembly materials by design / C. Fong, T. Lee, C. J. Drummond // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – P. 1297–1322.

225. Влияние добавок глицина на формирование лиомезофазы водными системами на основе додецил сульфата натрия / Н. В. Усольцева [и др.] // *Жидкие кристаллы и их практическое использование.* – 2006. – Т. 16. – № 2. – С. 70–79.

226. Scholfield, C. R. Composition of soybean lecithin / C. R. Scholfield // *Journal of the American Oil Chemists Society.* – 1981. – V. 58. – № 10. – P. 889–892.

227. Щипунов, Ю. А. Самоорганизующиеся структуры лецитина / Ю. А. Щипунов // *Успехи химии.* – 1997. – Т. 66. – № 4. – С. 328–352.

228. Galliard, T. In Form and Function of Phospholipids / T. Galliard // Elsevier. – Amsterdam, 1973. – P. 253.

229. Lecithin-Based Microemulsions for Targeted Delivery of Ceramide AP into the Stratum Corneum: Formulation, Characterizations, and In Vitro Release and Penetration Studies / F. F. Sahle [et al.] // *Pharmaceutical Research.* – 2013. – V. 30. – № 2. – P. 538–551.

230. Kundu, K. Effect of Polyoxyethylene Type Nonionic Surfactant and Polar Lipophilic Oil on Solubilization of Mixed Surfactant Microemulsion Systems / K. Kundu, B. K. Paul // *J. Chem. Eng. Data.* – 2013. – V. 58. – № 9. – P. 2668–2676.

231. Lautenschläger H. Geschichte und aktuelle Gesichtspunkte der Korneotherapie / H. Lautenschläger // Kosmetische Medizin. – 2005. – V. 26 (2). – P. 58–60.

232. Костюченко, М. Ю. Влияние растительных масел на вязкость жидкокристаллической композиции для трансдермальной доставки биологически активных веществ / М. Ю. Костюченко, Р. Н. Юсупова, Н. М. Мурашова // Успехи в химии и технологии. – 2016. – Т. 30. – № 12. – С. 34.

233. Мурашова, Н. М. Получение и свойства жидких кристаллов в системе фосфолипиды – вазелиновое масло – вода / Н. М. Мурашова, Е. В. Юртов, Е. А. Кузнецова // Химическая технология. – 2013. – № 8. – С. 492–498.

234. Патент России № 2448731 Фосфолипидная композиция / Е. В. Юртов, Н. М. Мурашова, Е. А. Кузнецова. – 2010. – № 12.

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

*Наталья Викторовна Саутина
Юрий Геннадьевич Галяметдинов*

МИКРОЭМУЛЬСИОННЫЕ
САМООРГАНИЗУЮЩИЕСЯ СРЕДЫ
ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Ответственный за выпуск доц. С. В. Шилова

Подписано в печать 28.12.18

Формат 60×84 1/16

Бумага офсетная

Печать ризографическая

5,58 усл. печ. л.

6,0 уч.-изд. л.

Тираж 100 экз.

Заказ

Издательство Казанского национального исследовательского
технологического университета

Отпечатано в офсетной лаборатории Казанского национального
исследовательского технологического университета

420015, Казань, К. Маркса, 68