

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ АЦЕТИЛ ГЕКСАПЕПТИДА -3 С ПРИМЕНЕНИЕМ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ЛЕЦИТИНА

Н.В. Саутина, Э.М. Мифтахова, К.В. Силахина, Ю.Г. Галяметдинов

Наталья Викторовна Саутина *, Энже Мунировна Мифтахова, Ксения Валерьевна Силахина
Кафедра технологии косметических средств, Казанский национальный исследовательский технологический университет, ул. К. Маркса, 68, Казань, Российская Федерация, 420015
E-mail: n.sautina@mail.ru *, enzhe10@gmail.com, kseniya.silahina@mail.ru

Юрий Геннадьевич Галяметдинов
Кафедра физической и коллоидной химии, Казанский национальный исследовательский технологический университет, ул. К. Маркса, 68, Казань, Российская Федерация, 420015
E-mail: yugal2002@mail.ru

Одним из перспективных направлений применения жидкокристаллических систем для медицины и косметики является разработка матриц для доставки лекарственных веществ. Относительно новой технологией для этого является использование жидкокристаллических систем на основе лецитина, в которых мельчайшие капли водной фазы стабилизированы не обычными эмульгаторами, а сетью бислоев поверхностно-активных веществ, наподобие тех, которые составляют липидный барьер. В связи с этим, получена и исследована система лецитин / вода / пропиленгликоль / вазелиновое масло, являющаяся нетоксичной и биоразлагаемой. Путем нахождения минимального межфазного натяжения лецитина на границе водно-пропиленгликолевая смесь / вазелиновое масло подобраны необходимые концентрации компонентов водной фазы. Получена фазовая диаграмма. Методом поляризационно-оптической микроскопии исследована жидкокристаллическая область. Определено, что в этой области система самоорганизуется с образованием ламеллярной мезофазы. Полученные результаты исследования фазового поведения лиотропных жидкокристаллических систем с инкорпорированными веществами способствует пониманию процессов их доставки и решению проблемы высвобождения (релизинга), так как при фазовом переходе разрушается надмолекулярная структура и высвобождается активное вещество. В связи с этим, в систему введен ацетил гексапептид-3, являющийся аналогом ботулотоксина и широко использующийся в косметических и лекарственных средствах, получены УФ - спектры пептида. С применением диффузионной ячейки Франца исследовано высвобождение ацетилгексапептида-3 через целлофановую мембрану, установлены количественные характеристики ввода пептида в комплекс. Показано его пролонгированное действие при переходе через мембрану. Данная система может быть использована в качестве основы для транспорта пептидов в клетки кожи.

Ключевые слова: лиотропные жидкие кристаллы, лецитин, ацетил гексапептид-3, доставка биологически-активных веществ, высвобождение

RELEASING OF ACETYL HEXAPEPTIDE-3 USING A LECITHIN BASED LIQUID CRYSTAL SYSTEM

N.V. Sautina, E.M. Miftahova, K.V. Silakhina, Yu. G. Galyametdinov

Natalya V. Sautina*, Enzhe M. Miftahova, Kseniya V. Silakhina

Department of Technology of Cosmetics, Kazan National Research Technological University, K. Marks st., 68, Kazan, 420015, Russia

E-mail: n.sautina@mail.ru*, enzhe10@gmail.com, kseniya.silakhina@mail.ru

Yuryi G. Galyametdinov

Department of Physical and Colloid Chemistry, Kazan National Research Technological University, K. Marks st., 68, Kazan, 420015, Russia

E-mail: yugal2002@mail.ru

One of the promising areas of application of liquid crystal systems for medicine and cosmetics is the development of matrices for drug delivery. A relatively new technology for this is the use of lecithin-based liquid crystal systems, in which the smallest droplets of the aqueous phase are stabilized not by ordinary emulsifiers, but by a network of bilayers of surfactants, like those that make up the lipid barrier. In this regard, the lecithin / water / propylene glycol / vaseline oil system, which is non-toxic and biodegradable, was obtained and investigated. By finding the minimum interfacial tension of lecithin at the boundary of the water-propylene glycol mixture / mineral oil, the necessary concentrations of the components of the aqueous phase were selected. Phase diagram was received. The liquid crystal region was studied by the method of polarization-optical microscopy. It was determined that in this area the system self-organizes with the formation of a lamellar mesophase. The results of the study of the phase behavior of lyotropic liquid-crystal systems with incorporated substances contribute to an understanding of the processes of their delivery and to solving the problem of release, since the supermolecular structure is destroyed during the phase transition and the active substance is released. In this regard, acetyl hexapeptide-3, which is an analogue of botulinum toxin and widely used in cosmetics and medicines, was introduced into the system, and UV spectra of the peptide were obtained. With the use of the Franz diffusion cell, the release of acetylhexapeptide-3 through a cellophane membrane was investigated. The quantitative characteristics of the introduction of the peptide into the complex were established. Its prolonged action is shown when passing through the membrane. This system can be used as a basis for the transport of peptides into skin cells.

Keywords: lyotropic liquid crystals, lecithin, acetyl hexapeptide-3, delivery of biologically active substances, release

Для цитирования:

Саутина Н.В., Мифтахова Э.М., Силахина К.В., Галяметдинов Ю.Г. Высвобождение ацетил гексапептида -3 с применением жидкокристаллической системы на основе лецитина. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019. Т. 62. Вып. 5. С. 24–30

For citation:

Sautina N.V., Miftahova E.M., Silakhina K.V., Galyametdinov Yu. G. Releasing of acetyl hexapeptide-3 using a lecithin based liquid crystal system. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 5. P. 24–30

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых систем доставки лекарственных и биологически-активных веществ, повышающих эффективность существующих препаратов – актуальное в настоящее время направление в фармацевтических исследованиях [1, 2]. Широкое распространение в качестве основы для них получили самоорганизующиеся структуры поверхностно-активных веществ (ПАВ), такие как лио-

тропные жидкие кристаллы (ЛЖК) [3, 4]. Они считаются идеальными носителями для трансдермальной доставки, благодаря их термодинамической стабильности, легкости приготовления, а также способности улучшать проницаемость биологических мембран. Лиотропные жидкие кристаллы вызывают значительный интерес как носители лекарственных средств, но, в основном, в литературе рассматриваются гексагональная или кубическая мезофаза [5, 6]. В то же время ламеллярная фаза

ЛЖК имеет преимущество в этом плане из-за большого сходства с межклеточной липидной мембраной и значительно меньшей вязкости по сравнению с другими жидкокристаллическими фазами.

Результаты работы [7] показывают, что эмульсионные структуры часто остаются на поверхности кожи, будучи не в состоянии пройти через кожный барьер, вероятно, из-за их большого размера, в то время как ламеллярные структуры взаимодействуют с роговым слоем и обеспечивают доставку необходимых питательных компонентов через кожный покров [8].

На сегодняшний день работы в области жидкокристаллических транспортных систем связаны с использованием синтетических ионных [3], неионных ПАВ [9] или аминов, которые вызывают раздражение кожи, аллергию и не пригодны для практического применения [8].

Природный лецитин является одним из наиболее перспективных и полезных агентов в косметических и фармацевтических композициях. Он не токсичен даже в высоких концентрациях и не вызывает раздражения, а также способствует увеличению проницаемости кожи, так как структура его бислоя подобна структуре клеточных мембран [10]. Молекулы лецитина из-за своего строения обладают тенденцией к образованию жидкокристаллических структур [8].

По сравнению с растворами индивидуальных поверхностно-активных веществ, их смеси демонстрируют большое разнообразие возможного поведения. В частности, при смешении ПАВ могут наблюдаться синергетические эффекты. Хорошими со-ПАВ являются короткоцепочечные спирты. В настоящее время существует ряд исследований многокомпонентных систем, содержащих лецитин и, в качестве со-ПАВ, пропанол или бутанол [11, 12]. Однако данные спирты являются токсичными и не могут применяться в фармацевтических или косметических средствах. Двухатомный спирт алифатического ряда пропиленгликоль (ПГ) применяется в традиционной медицине. Согласно литературным данным, ПГ может выступать как со-ПАВ [13-15], так и как компонент водной фазы эмульсий [16].

Актуальным направлением в настоящее время является создание средств антивозрастной косметики. В этом плане перспективно использование в качестве активного компонента ацетил гексапептида-3. Его главное отличие от аналогов состоит в том, что этот пептид лишь замедляет проводимость нервного импульса и тем самым мягко расслабляет мышцу без развития паралича мимической мускулатуры [17, 18].

Целью данной работы являлась разработка жидкокристаллической системы на основе лецитина как модели для исследования процессов высвобождения ацетил гексапептида-3.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В экспериментах использовали лецитин (цвиттер-ионный ПАВ) пропиленгликоль, вазелиновое масло, являющиеся коммерческими продуктами фирмы Aldrich и используемые без дополнительной очистки, а также бидистиллированную воду, имеющую электропроводность не более 0,056 мкСм/см. В качестве активной добавки применялся ацетил гексапептид-3 (Lipotec, Испания).

Межфазное натяжение ПАВ на границе вода/масло определяли сталагмометрическим методом на сталагмометре СТ-2.

Для получения систем вода/лецитин/пропиленгликоль/вазелиновое масло расчетную навеску ПАВ растворяли в вазелиновом масле, нагретом до температуры 60 °С, при медленном перемешивании в течение 4 ч. Затем систему охлаждали до 40 °С и вводили бидистиллированную воду и пропиленгликоль, также нагретые до 40 °С. Полученную смесь перемешивали в ультразвуковой мешалке при частоте 40 КГц в течение 4 ч при температуре T = 40 °С. Далее в систему вводили ацетил гексапептид-3 при перемешивании. Образцы выдерживали при комнатной температуре в течение 7 дней для достижения равновесия.

Идентификация образующейся лиомезофазы проводилась с помощью метода поляризационной оптической микроскопии на микроскопе Olympus BX51 с видеокамерой и высокоточной терморегулируемой системой Linkam [19].

Высвобождение ацетил гексапептида - 3 через мембрану из целлофана с размером пор 33 нм исследовали с применением диффузионной ячейки Франца по методике [20]. Концентрацию активного вещества в диализате находили методом абсорбционной спектроскопии на двулучевом спектрофотометре Perkin Elmer Lambda 35.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью разработки модельной системы для исследования высвобождения ацетил гексапептида-3 было определено необходимое соотношение компонентов водной фазы. Для этого измерено межфазное натяжение лецитина (при концентрации равной ККМ) при варьировании массовых соотношений вода: пропиленгликоль (1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6) и постоянной концентрации вазелинового масла. Минимум межфазного натяжения наблюдается при соотношении воды и спирта 1:4 (табл. 1).

Таблица 1

Межфазное натяжение лецитина на границе водно-пропиленгликолевая смесь / вазелиновое масло при различном соотношении вода: ПГ

Table 1. Interfacial tension of lecithin at the boundary of water-propylene glycol mixture / liquid paraffin with a different ratio of water: PG

| № эксперимента | Соотношение (% масс) вода:ПГ | γ , мН/м |
|----------------|------------------------------|-----------------|
| 1 | 1:1 | 3,8 |
| 2 | 1:2 | 3,0 |
| 3 | 1:3 | 1,7 |
| 4 | 1:4 | 0,2 |
| 5 | 1:5 | 1,4 |
| 6 | 1:6 | 1,8 |

Вероятно, до определенной концентрации пропиленгликоль находится на границе раздела фаз, выступая как со-ПАВ и снижая межфазное натяжение вода/масло (γ), при дальнейшем ее увеличении часть молекул спирта остается в растворе. Увеличение межфазного натяжения после прохождения минимума также, вероятно, связано с повышением вязкости раствора, так как вязкость пропиленгликоля значительно выше вязкости воды. Аналогичные результаты были получены в работе [21] при исследовании влияния деканола на поверхностное натяжение монододецилового эфира декаэтиленгликоля.

Данные тензиометрии мы положили в основу выбора оптимального состава изучаемых систем [22]. Была построена фазовая диаграмма системы вода/пропиленгликоль/лецитин/вазелиновое масло при температуре 25 °С (рис. 1). Массовое соотношение вода: ПГ, согласно приведенным выше данным, оставалось постоянным 1:4.

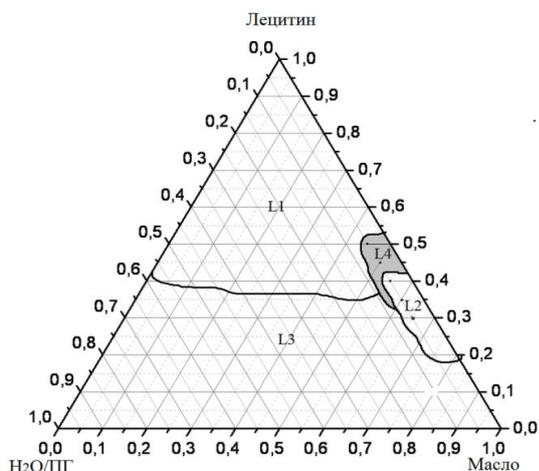


Рис. 1. Фазовая диаграмма вода/пропиленгликоль/лецитин/вазелиновое масло

Fig. 1. Phase diagram of water / propylene glycol / lecithin / vaseline oil system

На диаграмме (рис. 1) 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.

Исходя из того, что система, используемая для доставки веществ, должна быть стабильной в течение длительного времени, иметь жидкокристаллическую структуру, содержать наименьшее количество ПАВ и достаточное количество воды, была выбрана система из жидкокристаллической области диаграммы, состав которой представлен в табл. 2.

Таблица 2

Состав ЖК системы

Table 2. The composition of the LC system

| Компонент | Состав, % масс. |
|----------------------|-----------------|
| лецитин | 50 |
| вазелиновое масло | 20 |
| пропиленгликоль | 23,2 |
| Вода | 5,8 |
| ацетил гексапептид-3 | 1 |

На рис. 2 представлена микрофотография полученной ЖК системы. Согласно [4, 23, 24] можно отнести данную фазу к ламеллярной.

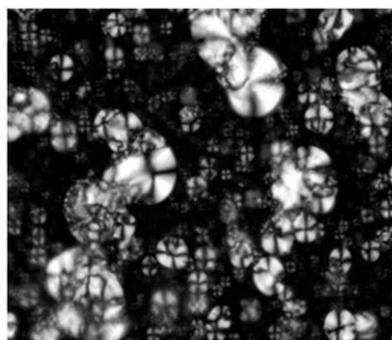


Рис. 2. Микрофотография ЖК системы (увеличение X500)
Fig. 2. A micrograph of the LC system (magnification X500)

Одним из преимуществ полученной ЖК системы является высокая температура фазового перехода 85-90 °С, что позволяет сохранять стабильность при температуре тела.

Высвобождение ацетилгексапептида-3 осуществляли методом равновесного диализа с применением ячейки Франца и с последующим анализом абсорбционных пиков. Предварительно были получены УФ спектры водных растворов пептида с концентрацией от 0,0078% до 1%. На спектрах наблюдается специфический максимум, который определяет выбор длины волны детектирования. В нашем случае длина волны составила 271 нм. Пример одного из полученных спектров представлен на рис. 3.

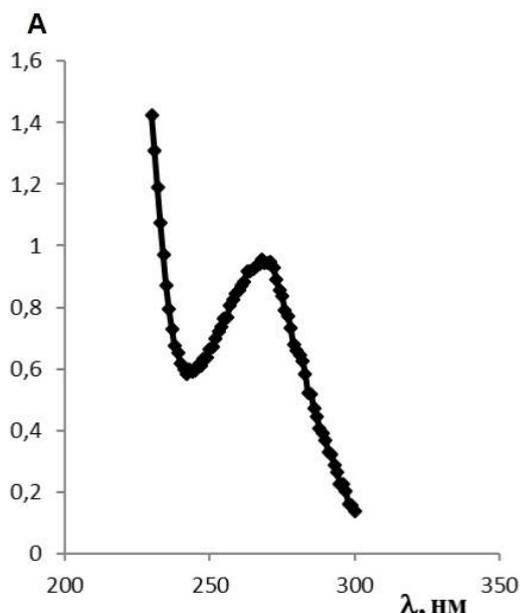


Рис. 3. Спектр поглощения ацетил гексапептида-3 при концентрации водного раствора 0,5%
 Fig. 3. The absorption spectrum of an aqueous acetyl hexapeptide-3 solution at a concentration of 0.5%

Определена концентрация пептида, прошедшего через целлофановую мембрану, которая в ряде литературных источников применяется как модель при исследовании высвобождения лекарств и биологически-активных веществ [25, 26]. Для нахождения времени и максимальной концентрации при высвобождении осуществлялся отбор проб через определенные промежутки времени. Температура поддерживалась постоянной 36,6 °С. Затем они анализировались методом абсорбционной спектроскопии.

На рис. 4 представлена зависимость содержания ацетилгексапептида-3 в диализате от времени диализа. С увеличением времени диализа концентрация пептида в диализате увеличивается до 0,8% масс.

Время высвобождения ацетил гексапептида-3 составляет 1500 мин или 25 ч. Высвобождение из ЖК системы носит пролонгированный характер, что усиливает терапевтический эффект с использованием выбранной транспортной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee D.R., Park J.S., Bae L.H., Lee Y., Kim B.M. Liquid crystal nanoparticle formulation as an oral drug delivery system for liver-specific distribution. *Int. J. Nanomed.* 2016. V. 11. N 11. P. 853-871. DOI: 10.2147/IJN.S97000.
2. Roux M., Sternin E., Bonnet V., Fajolles C., Djedaïni-Pillard F. Dynamic lipid lateral segregation driven by lauryl cyclodextrin interactions at the membrane surface. *Langmuir.* 2013. V. 29. N 11. P. 3677 – 3687. DOI: 10.1021/la304524a.

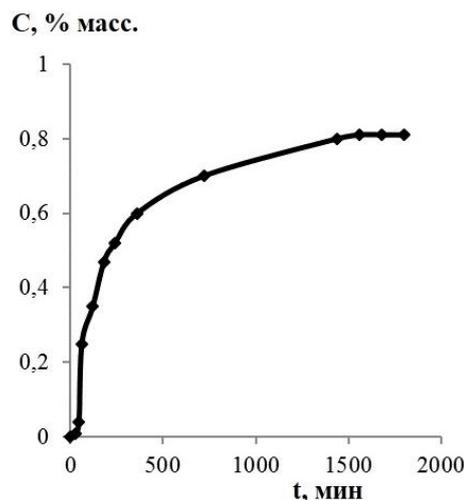


Рис. 4. Зависимость содержания ацетил гексапептида-3 в диализате от времени диализа

Fig. 4. Dependence of the content of acetyl hexapeptide-3 dialysate on the dialysis time

Таким образом, разработанная ЖК система с лецитином обладает необходимыми свойствами, способствующими доставке и пролонгированному действию ацетил гексапептида-3.

ВЫВОДЫ

Изучено фазовое поведение лецитина в системе вода/лецитин/пропиленгликоль/вазелиновое масло. Построена фазовая диаграмма, найдена жидкокристаллическая область. Выбрана оптимальная система, которая может быть использована для исследования высвобождения пептида. Найден тип мезофазы и температура фазового перехода жидкий кристалл – изотропная жидкость.

Исследовано высвобождение ацетил гексапептида-3 из разработанной системы на основе лецитина. Найдена концентрация активного вещества в диализате. Показано пролонгированное высвобождение пептида, что может быть использовано в фармацевтических и косметических препаратах длительного действия.

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

REFERENCES

1. Lee D.R., Park J.S., Bae L.H., Lee Y., Kim B.M. Liquid crystal nanoparticle formulation as an oral drug delivery system for liver-specific distribution. *Int. J. Nanomed.* 2016. V. 11. N 11. P. 853-871. DOI: 10.2147/IJN.S97000.
2. Roux M., Sternin E., Bonnet V., Fajolles C., Djedaïni-Pillard F. Dynamic lipid lateral segregation driven by lauryl cyclodextrin interactions at the membrane surface. *Langmuir.* 2013. V. 29. N 11. P. 3677 – 3687. DOI: 10.1021/la304524a.

3. **Heuschkel S., Goebel A., Neubert R.H.** Microemulsions—modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 2008. V. 97. N 2. P. 603–631. DOI: 10.1002/jps.20995.
4. **Gosenca M., Bester-Rogac M., Gasperlin M.** Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate. *Eur. J. of Pharm. Sci.* 2013. V. 50. N 1. P. 114–122. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.029.
5. **Guo C., Wang J., Cao F., Lee R.J., Zhai G.** Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery. *Discov. Today.* 2010. V. 15. N 23–24. P. 1032–1040. DOI: 10.1016/j.drudis.2010.09.006.
6. **Fong W.K., Hanley T., Boyd B.J.** Stimuli responsive liquid crystals provide 'on-demand' drug delivery in vitro and in vivo. *J. Control. Release.* 2009. V. 135. N 3. P. 218–226. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.01.009.
7. **Rodríguez G.A., Cócera M., Rubio L., López-Iglesias C., Pons R., De La Maza A., López O.** An unique bicellar nanosystem combining two effects on stratum corneum lipids. *Mol. Pharmaceut.* 2012. V. 9. N 3. P. 482–491. DOI: 10.1021/mp200075h.
8. **Саутина Н.В., Галяметдинов Ю.Г.** Влияние пропиленгликоля на образование самоорганизующихся структур в системе вода / лецитин / вазелиновое масло. *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2016. Т. 16. № 1. С. 83–89. DOI: 10.18083/LCApp.2016.1.83.
9. **Radi M., Abbasi S., Hamidi Z., Azizi M.-H.** Development of a new method for extraction of canola oil using lecithin based microemulsion systems. *Food Technol.* 2013. V. 24. N 5. P. 70–72. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.08.078.
10. **Papadimitriou V., Pispas S., Syriou S., Pournara A., Zoumbanioti M., Sotiroudis T.G., Xenakis A.** Biocompatible microemulsions based on limonene: formulation, structure, and applications. *Langmuir.* 2008. V. 24. N 7. P. 3380–3386. DOI: 10.1021/la703682c.
11. **Heuschkel S., Goebel A., Neubert R.H.** Microemulsions - modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 2008. V. 97. N 2. P. 603–631. DOI: 10.1002/jps.20995.
12. **Basheer H.S., Noordin M.L., Ghareeb M.M.** Characterization of microemulsions prepared using isopropyl palmitate with various surfactants and cosurfactants. *Trop. J. Pharm. Res.* 2013. V. 12. N 3. P. 305–310. DOI: 10.4314/tjpr.v12i3.5.
13. **Papadimitriou V., Pispas S., Syriou S., Pournara A., Zoumbanioti M., Sotiroudis T.G., Xenakis A.** Biocompatible microemulsions based on limonene: formulation, structure, and applications. *Langmuir.* 2008. N 24. P. 3380–3386. DOI: 10.1021/la703682c.
14. **Moghimpour E., Salimi A., Eftekhari S.** Design and characterization of microemulsion systems for naproxen. *Adv. Pharm. Bull.* 2013. V. 3. N 1. P. 63–71. DOI: 10.5681/apb.2013.011.
15. **Zhang Y., Wang R., Wu J., Shen Q.** Characterization and evaluation of self-microemulsifying sustained-release pellet formulation of puerarin for oral delivery. *Int. J. Pharm.* 2012. V. 427. N 2. P. 337–344. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.02.013.
16. **Peira E., Scolari P., Gasco M.R.** Transdermal permeation of apomorphine through hairless mouse skin from microemulsion. *Int. J. Pharm.* 2001. V. 226. N 1. P. 47–51. DOI: 10.1016/S0378-5173(01)00759-1.
17. **Goldsmith J., Granera L., Wolfe C.** Effects of Argireline on EPSP amplitude at the Crayfish Neuromuscular Junction. *Pioneer. Neurosci.* 2010. N 10. P. 11–14.
18. **Wang Y., Wang M., Xiao S., Ping P., Li P., Jia H.** The anti-wrinkle efficacy of argireline, a synthetic hexapeptide, in chinese subjects. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2013. N 14. P. 147–153. DOI: 10.1007/s40257-013-0009-9.
3. **Heuschkel S., Goebel A., Neubert R.H.** Microemulsions—modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 2008. V. 97. N 2. P. 603–631. DOI: 10.1002/jps.20995.
4. **Gosenca M., Bester-Rogac M., Gasperlin M.** Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate. *Eur. J. of Pharm. Sci.* 2013. V. 50. N 1. P. 114–122. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.029.
5. **Guo C., Wang J., Cao F., Lee R.J., Zhai G.** Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery. *Discov. Today.* 2010. V. 15. N 23–24. P. 1032–1040. DOI: 10.1016/j.drudis.2010.09.006.
6. **Fong W.K., Hanley T., Boyd B.J.** Stimuli responsive liquid crystals provide 'on-demand' drug delivery in vitro and in vivo. *J. Control. Release.* 2009. V. 135. N 3. P. 218–226. DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.01.009.
7. **Rodríguez G.A., Cócera M., Rubio L., López-Iglesias C., Pons R., De La Maza A., López O.** An unique bicellar nanosystem combining two effects on stratum corneum lipids. *Mol. Pharmaceut.* 2012. V. 9. N 3. P. 482–491. DOI: 10.1021/mp200075h.
8. **Sautina N.V., Galyametdinov Yu.G.** Influence of propylene glycol on the formation of self-organizing structures in water / lecithine / vaseline oil systems. *Liq. Cryst. and their Appl.* 2016. V. 16. N 1. P. 83–89. DOI: 10.18083/LCApp.2016.1.83.
9. **Radi M., Abbasi S., Hamidi Z., Azizi M.-H.** Development of a new method for extraction of canola oil using lecithin based microemulsion systems. *Food Technol.* 2013. V. 24. N 5. P. 70–72. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.08.078.
10. **Papadimitriou V., Pispas S., Syriou S., Pournara A., Zoumbanioti M., Sotiroudis T.G., Xenakis A.** Biocompatible microemulsions based on limonene: formulation, structure, and applications. *Langmuir.* 2008. V. 24. N 7. P. 3380–3386. DOI: 10.1021/la703682c.
11. **Heuschkel S., Goebel A., Neubert R.H.** Microemulsions - modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 2008. V. 97. N 2. P. 603–631. DOI: 10.1002/jps.20995.
12. **Basheer H.S., Noordin M.L., Ghareeb M.M.** Characterization of microemulsions prepared using isopropyl palmitate with various surfactants and cosurfactants. *Trop. J. Pharm. Res.* 2013. V. 12. N 3. P. 305–310. DOI: 10.4314/tjpr.v12i3.5.
13. **Papadimitriou V., Pispas S., Syriou S., Pournara A., Zoumbanioti M., Sotiroudis T.G., Xenakis A.** Biocompatible microemulsions based on limonene: formulation, structure, and applications. *Langmuir.* 2008. N 24. P. 3380–3386. DOI: 10.1021/la703682c.
14. **Moghimpour E., Salimi A., Eftekhari S.** Design and characterization of microemulsion systems for naproxen. *Adv. Pharm. Bull.* 2013. V. 3. N 1. P. 63–71. DOI: 10.5681/apb.2013.011.
15. **Zhang Y., Wang R., Wu J., Shen Q.** Characterization and evaluation of self-microemulsifying sustained-release pellet formulation of puerarin for oral delivery. *Int. J. Pharm.* 2012. V. 427. N 2. P. 337–344. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.02.013.
16. **Peira E., Scolari P., Gasco M.R.** Transdermal permeation of apomorphine through hairless mouse skin from microemulsion. *Int. J. Pharm.* 2001. V. 226. N 1. P. 47–51. DOI: 10.1016/S0378-5173(01)00759-1.
17. **Goldsmith J., Granera L., Wolfe C.** Effects of argireline on EPSP amplitude at the crayfish neuromuscular junction. *Pioneer. Neurosci.* 2010. N 10. P. 11–14.
18. **Wang Y., Wang M., Xiao S., Ping P., Li P., Jia H.** The anti-wrinkle efficacy of argireline, a synthetic hexapeptide, in chinese subjects. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2013. N 14. P. 147–153. DOI: 10.1007/s40257-013-0009-9.

19. **Gosenca M., Bester-Rogac M., Gasperlin M.** Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013. V. 50. P. 114-122. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.029.
20. **Dureja H., Tiwary A.K., Gupta S.** Simulation of skin permeability in chitosan membranes. *Int. J. Pharm.* 2001. V. 213. P. 193-198. DOI: 10.1016/S0378-5173(00)00666-9.
21. **Selivanova N.M., Gubaidullin A.T., Romanova K.A.** Modification of nonionic vesicles by adding decanol and functional lanthanide ions. *Surfact. Deterg.* 2017. N 20. P. 309-319. DOI: 10.1007/s11743-016-1911-y.
22. **Саутина Н.В., Губайдуллин А.Т., Галяметдинов Ю.Г.** Фазовые превращения в самоорганизующейся системе на основе лецитина. *Журн. приклад. химии.* 2017. V. 90. N 11. P. 1482-1488.
23. **Dierking I.** Textures of liquid crystals. Weheim: Wiley-VCH. 2003. 213 p.
24. **Demus D., Goodby J., Gray G.W., Spiess H.W., Vill V.** Handbook of Liquid Crystals: High Molecular Weight Liquid Crystals. 3. DOI: 10.1002/9783527619276.
25. **Эрнандес Е., Марголина А., Петрухина А.** Липидный барьер кожи и косметические средства. М.: Косметика и медицина. 2005. 397 с.
26. **Rajan R., Deepa T.** Vasudevan effect of permeation enhancers on the penetration mechanism of transfersomal gel of ketoconazole. *J. Adv. Pharmaceut. Technol. Res.* 2012. V. 3. N 2. P. 112-116. DOI: 10.4103/2231-4040.97286.
19. **Gosenca M., Bester-Rogac M., Gasperlin M.** Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013. V. 50. P. 114-122. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.029.
20. **Dureja H., Tiwary A.K., Gupta S.** Simulation of skin permeability in chitosan membranes. *Int. J. Pharm.* 2001. V. 213. P. 193-198. DOI: 10.1016/S0378-5173(00)00666-9.
21. **Selivanova N.M., Gubaidullin A.T., Romanova K.A.** Modification of nonionic vesicles by adding decanol and functional lanthanide ions. *Surfact. Deterg.* 2017. N 20. P. 309-319. DOI: 10.1007/s11743-016-1911-y.
22. **Sautina N.V., Gubaidullin A.T., Galyametdinov Y.G.** Phase transformation in self-organized system based on lecithin. *Russ. J. Appl. Chem.* 2017. V. 90. N 11. P. 1789-1794.
23. **Dierking I.** Textures of liquid crystals. Weheim: Wiley-VCH. 2003. 213 p.
24. **Demus D., Goodby J., Gray G.W., Spiess H.W., Vill V.** Handbook of Liquid Crystals: High Molecular Weight Liquid Crystals. 3. DOI: 10.1002/9783527619276.
25. **Hernandez E., Margolina A., Petrukhhina A.** Lipid barrier of skin and cosmetics. М.: Cosmetics and Medicine. 2005. 397 p. (in Russian).
Rajan R., Deepa T. Vasudevan effect of permeation enhancers on the penetration mechanism of transfersomal gel of ketoconazole. *J. Adv. Pharmaceut. Technol. Res.* 2012. V. 3. N 2. P. 112-116. DOI: 10.4103/2231-4040.97286.

Поступила в редакцию 04.03.2019
Принята к опубликованию 30.04.2019

Received 04.03.2019
Accepted 30.04.2019