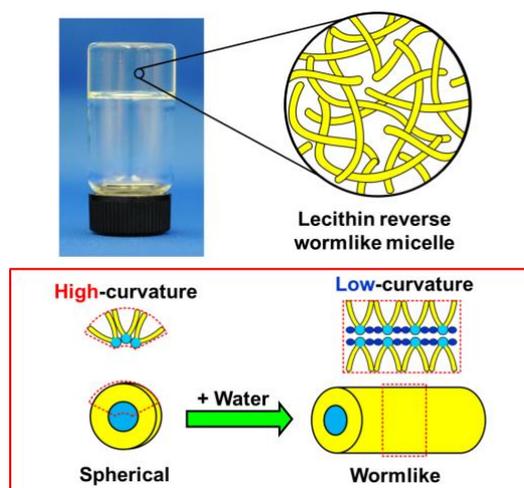


Accounts of Materials & Surface Research

Possibility of Highly Viscoelastic Lecithin Reverse Wormlike Micelle as the Vehicle for Transdermal Therapeutic Application

Kaname Hashizaki*, Hiroyuki Taguchi, and Makiko Fujii
School of Pharmacy, Nihon University
7-7-1 Narashinodai, Funabashi-shi, Chiba 274-8555, Japan
hashizaki.kaname@nihon-u.ac.jp

Recently, lecithin reverse wormlike micelles have attracted the interest of many researchers because of their unique rheological properties. Lecithin is an amphiphilic molecule composed of both hydrophilic and hydrophobic groups. In general, lecithin forms spherical reverse micelles when added alone into oil. When trace amount of a polar substance, such as water, is added to this solution, phase transition from reverse spherical micelles to reverse wormlike micelles takes place. These reverse wormlike micelles become tangled in the oil and form a three-dimensional network throughout the solution, turning the solution into a gel-like solution. In this review, we describe the physicochemical properties of highly viscoelastic lecithin reverse wormlike micellar solution containing poorly soluble drug and the skin permeation by *in vitro* experiments utilizing hairless mouse skin. We also propose the mechanism of skin permeation of drug from lecithin reverse wormlike micellar solution.



Keyword: Lecithin, Reverse Wormlike Micelle, Rheology, Transdermal Drug Delivery System

Kaname Hashizaki is an Associate Professor in the School of Pharmacy at Nihon University since 2014. He graduated from the Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science in 1997. He received Ph.D. in Pharmacy from Nihon University in 2007. He was a visiting scientist at University of Maryland from Feb. to Sep. 2010.

Hiroyuki Taguchi is an Associate Professor in the School of Pharmacy at Nihon University since 2011. He graduated from the Department of Pharmacy, College of Science and Technology, Nihon University in 1989. He received his Ph.D. in Pharmacy from Nihon University in 2005.

Makiko Fujii is a Professor in the School of Pharmacy at Nihon University since 2015. She graduated from School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University in 1980. She worked at Showa Pharmaceutical University from 1980 to 2015. She received Ph.D. from Hiroshima University in 1989.



レシチン逆紐状ミセルの皮膚適用製剤基剤としての可能性

橋崎 要*・田口博之・藤井まき子

日本大学薬学部

1. はじめに

レシチン逆紐状ミセルは、レシチンと少量の極性物質からなる混合物をオイル中に溶解させることで形成され、それらが互いに絡まり合い 3 次元ネットワーク構造を形成するとオイルを増粘またはゲル状化する。最初の報告は、1988 年に Luisi らによって発見された水/レシチン/オイルの 3 成分系である¹⁾。レシチン逆紐状ミセルは、①ユニークなレオロジー特性、②特殊な合成が不要、③生体に対する親和性、④調製が簡便(加熱が不要)、⑤難溶性薬物に対する可溶化能、⑥良好な保存安定性(熱力学的に平衡)などの利点を有する。

近年、レシチン逆紐状ミセルを皮膚適用製剤に応用する試みがなされている^{2, 3)}。しかし、レシチン逆紐状ミセルを皮膚に適用した研究はまだ少なく、薬物の皮膚透過に関するメカニズムについては十分な検討がなされていない。そこで本稿では、レシチン逆紐状ミセルの物理化学的性質ならびに皮膚適用製剤基剤への応用例について紹介する。

2. レシチン逆紐状ミセルの形成メカニズム

レシチン逆紐状ミセルの最小構成成分は、レシチン、極性物質、オイルの 3 成分である。レシチンのような分子内に親水基と疎水基をもつ両親媒性物質は、水や油の中で会合し、多様な分子集合体(ミセル、ベシクル、ラメラ液晶など)を形成する。これら分子集合体の形態は、両親媒性物質の分子構造と密接に関連し、この関係は臨界充填パラメータ(Critical Packing Parameter: CPP)により考察することができる⁴⁾。

$$CPP = \frac{v_{tail}}{a_{hg}l_{tail}} \quad (1)$$

式中の v_{tail} は疎水基の体積、 a_{hg} は親水基の断面積、 l_{tail} は疎水基の長さを表している。一般に、 $CPP \leq 1/3$ の場合は球状ミセル、 $1/3 < CPP \leq 1/2$ の場合は棒状あるいは紐状ミセル、 $1/2 < CPP < 1$ の場合はベシクル、 $CPP = 1$ の場合はラメラ、 $1 < CPP$ の場合は逆ミセルに代表される逆型の分子集合体を形成する。これまでに逆型の分子集合体に関する CPP 値の具体的な報告はないが、 CPP 値が 1 よりも大きくなるに従い、ラメラ、逆ベシクル、逆紐状ミセル、逆球状ミセルへと順番に形態を変化させると考えられる。ここで、レシチンは分子内に 2 本の脂肪酸鎖(主にリノール酸やパルミチン酸など)を有しているため、疎水基は親水基に比べ嵩高い(立体構造的に占める割合が大きい)。このため、レシチンの CPP 値は 1 よりもずっと大きく、オイル中では球状の逆ミセルを形成しやすい。ここに極少量の極性物質(水など)を加えると、極性物質がレシチンのリン酸基に水素結合するために親水基の断面積 a_{hg} が見かけ上増大する。一方、レシチンの疎水基は極性物質の影響をほとんど受けないため、疎水基の体積 v_{tail} は一定と見なすことができる。これにより、レシチンの見かけの CPP 値は僅かに減少するため、逆ミセルの形態は球状から紐状へと変化する。このことは、レシチンと極性物質の割合が適切な場合にのみレシチン逆紐状ミセルが形成されることを意味している。

3. レシチン逆紐状ミセルの探索

レシチン逆紐状ミセルの形成には、レシチンと極性物質間の水素結合が重要で、極性物質はレシチン逆紐状ミセルの形成を引き起こすプライマーとしての役割がある。近年、水に代わる新たな極性物質の探索研究が盛んに行われている。

我々の研究グループでは尿素⁵⁾、シヨ糖脂

脂肪酸エステル⁶⁾, D-リボース⁷⁾, ポリグリセリン⁸⁾, アスコルビン酸⁹⁾, 多価カルボン酸¹⁰⁾, ポリグリセリン脂肪酸エステル¹¹⁾でレシチン逆紐状ミセルを調製できることを報告してきた。また, 他の研究グループより, グリセリン¹²⁾, エチレングリコール¹²⁾, ホルムアミド¹²⁾, 胆汁酸塩¹³⁾, 多価カチオンの無機塩¹⁴⁾などが報告されている。ゲル化できるオイルは, 比較的極性の低いものに限られる。例えば, 流動パラフィン, *n*-デカン, シクロヘキサン, ミスチン酸イソプロピル, カプリル酸トリグリセリドなどが挙げられる。

Figure 1 には, 我々の見出したアスコルビン酸/レシチン/*n*-デカン系の外観を示す。アスコルビン酸の濃度が低い場合は透明な低粘性の液体であるが(a), アスコルビン酸の濃度が適切な場合は透明なゲルを形成する(b)。さらに, アスコルビン酸の濃度が高すぎる場合は二相分離が起こる(c)。

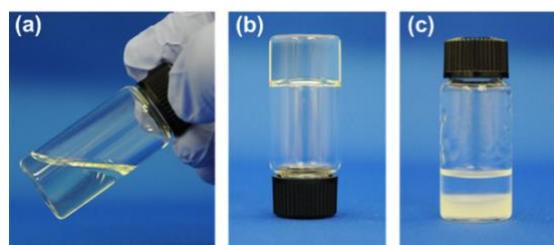


Figure 1. Visual observations of ascorbic acid : lecithin : *n*-decane = (a) 0.5 : 10 : 89.5 (wt%), (b) 1.3 : 10 : 88.7 (wt%), and (c) 2.5 : 10 : 87.5 (wt%).

また, レシチン逆紐状ミセルの形成を引き起こす極性物質は, その構造中に水素結合性官能基を複数持つことが必須である。これまでは経験的に構造を探索するアプローチが多くとられており, 探索を効率的に行うための指標はなかった。そこで我々は, 有機性・無機性値による有機概念図に注目し, その有用性を検討した。ここで有機概念図とは, 有機物質をその構造式から無機性値(IV)と有機性値(OV)の二つの尺度で特徴付け, グラフ上にプロットすることで物性の予測や分類を行うものである^{15, 16)}。Table 1 には, これまでに報告されたレシチン逆紐状ミセルの形成を引

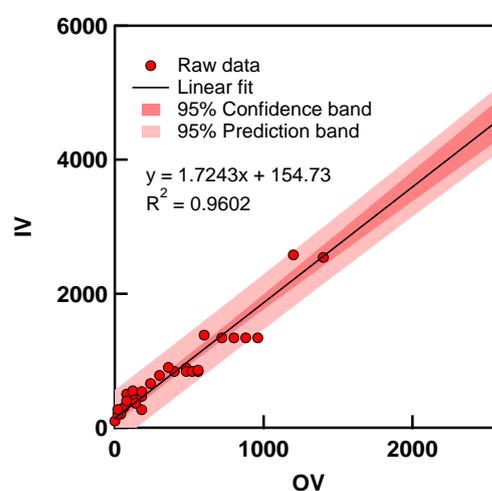


Figure 2. The relationship between IV and OV of polar substances which induce the formation of lecithin reverse wormlike micelles.

Table 1. List of IV and OV values calculated from organic conceptual diagram^{1, 5-13)}

Polar substances	IV	OV	Polar substances	IV	OV
Water	100	0	Tartaric acid	500	80
Glycerol	300	60	L(-)-Malic acid	400	80
Ethylene glycol	200	40	Citric acid	550	120
Formamide	200	20	Triglycerol	540	180
Sodium deoxycholate	890	480	Tetraglycerol	660	240
Urea	270	20	Hexaglycerol	900	360
D-Ribose	485	100	Pentaglycerol	780	300
Sucrose monocaprylate	840	400	Decaglycerol	1380	600
Sucrose monolaurate	840	480	Icosaglycerol	2580	1200
Sucrose monomyristate	840	520	Hexaglycerol monodecanoic acid ester	860	560
Sucrose monopalmitate	840	560	Decaglycerol monohexanoic acid ester	1340	720
Ascorbic acid	522	120	Decaglycerol monodecanoic acid ester	1340	800
<i>trans</i> -Aconitic acid	452	120	Decaglycerol monotetradecanoic acid ester	1340	880
1,2,3-Propanetricarboxylic acid	450	120	Decaglycerol monooctadecanoic acid ester	1340	960
1,3,5-Trimesic acid	465	180	Icosaglycerol monodecanoic acid ester	2540	1400
<i>p</i> -Coumaric acid	267	180	Tetracontaglycerol monodecanoic acid ester	4940	2600
3,4-Dihydroxybenzoic acid	365	140			

き起こす極性物質のIVとOVの計算結果を、Figure 2には、それらを有機概念図上にプロットした結果を示す。極性物質のIVとOVの値は、一定比率圏内に分布することがわかった。このことから、有機概念図は極性物質の探索に利用できる可能性が示唆された。

4. レシチン逆紐状ミセルのレオロジー特性

レシチン逆紐状ミセルをはじめとする紐状ミセル系は、通常の絡み合い高分子系とは異なり、その構造の違いから特異的なレオロジー挙動を示すことが知られている。以下に、アスコルビン酸/レシチン/*n*-デカン系のレオロジー測定の結果を示す。

Figure 3には、定常流粘度測定により得られたゼロシア粘度(η_0)とアスコルビン酸の濃度の関係を示す。溶液の η_0 はアスコルビン酸の濃度の増加に伴い増大した。これは、アスコルビン酸の濃度に依存してレシチン逆紐状ミセルが成長することを示している。また、極性物質にアスコルビン酸を用いた場合の溶液の粘度は、*n*-デカンの粘度(0.838 mPa·s)の約350万倍まで増加した。

Figure 4には、動的粘弾性測定の結果を示す。ここで、貯蔵弾性率(G')は弾性すなわち固体としての性質を反映しており、損失弾性率(G'')は粘性すなわち液体としての性質を反映している。 G' と G'' はある周波数(ω)で交点を示し、交点よりも低周波数側では粘性成分である G'' が優位で、高周波数側では弾性成分である G' が優位である。すなわち、ゆっくりとした動きに対しては粘性体として振る舞うが、速い動きに対しては弾性体として振る舞う。一般に、逆紐状ミセルの粘弾性挙動は、単一の緩和時間を持つマクスウェルモデルに従うことが知られている。この緩和時間(τ)とは、逆紐状ミセル同士の絡み合い点に作用する応力の緩和時間を示しており、逆紐状ミセルの絡み合いの解消にかかる時間を反映している。通常、鎖状高分子はレプテーションにより絡

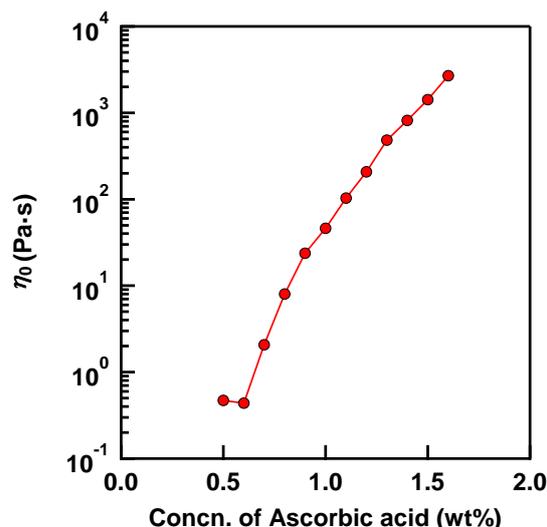


Figure 3. Zero-shear viscosity (η_0) of the ascorbic acid/lecithin/*n*-decane system as a function of ascorbic acid concentration at 25 °C. Lecithin concentrations were fixed at 10 wt%.

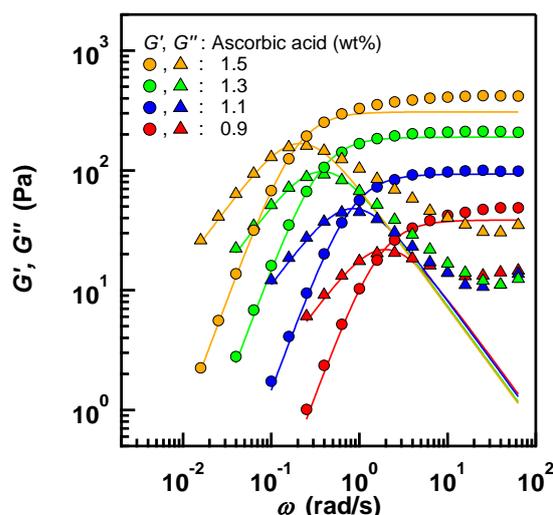


Figure 4. Variations in G' and G'' as a function of ω for ascorbic acid/lecithin/*n*-decane system at 25 °C. Lecithin concentrations were fixed at 10 wt%. The Maxwellian fittings to the experimental data are shown by the solid lines.

み合いを解消するために緩和時間は広い分布を持ち、分子量の3乗に比例する¹⁷⁻²⁰。このレプテーションとは、絡み合った高分子が、自身のミクロブラウン運動によって末端から徐々に絡み合いを解す運動様式のことである。一

方、逆紐状ミセルの絡み合いの緩和様式は、レプテーションに加えて、切断と再結合を高速で繰り返すブレイキングと呼ばれる緩和様式を持っている。したがって、逆紐状ミセルの絡み合いの解消は、このブレイキングとレプテーションのバランスによって説明される。なお、ブレイキング時間 (τ_b) がレプテーション時間 (τ_{rep}) よりも十分に短い場合は単一マクスウェル型の挙動を示し、式(2)および式(3)がフィットする。この場合、 τ は τ_b と τ_{rep} の幾何平均で示される(式(4))²¹⁾。

$$G' = \frac{\omega^2 \tau^2}{1 + \omega^2 \tau^2} G_0 \quad (2)$$

$$G'' = \frac{\omega \tau}{1 + \omega^2 \tau^2} G_0 \quad (3)$$

$$\tau = (\tau_b \tau_{rep})^{1/2} \quad (4)$$

ここで G_0 はプラトー弾性率とよばれ、高周波数側で G' が平坦になるときの弾性率の大きさを示している。 τ は G' と G'' の交点における周波数の逆数で与えられる。Figure 4 より、アスコルビン酸を用いたレシチン逆紐状ミセルは、特に低周波数側でマクスウェルモデルに良く一致する。しかし、高周波数側では、逆紐状ミセル自身のミクロブラウン運動(ラウスモード²²⁾)のためにマクスウェルモデルに従わなくなる。また、粘弾性スペクトルは、アスコルビン酸の濃度が増加するのに伴い左上にシフトした。この結果は、アスコルビン酸の添加は、レシチン逆紐状ミセルの量だけでなく長さも増加させることを意味している。

他の極性物質を用いた場合も類似したレオロジー挙動を示すが、粘度や粘弾性(緩和時間、弾性率など)の大きさは極性物質の種類によって大きく異なる。また、上述したように、レシチン逆紐状ミセルは、周波数によって粘

性と弾性が逆転する粘弾性体であるため構造回復性を有している。これらの特性を利用すると、スプレー中でゲル状態にあるレシチン逆紐状ミセルが、スプレーを押してノズルから均一に噴霧され、瞬時に元のゲル状態に戻る。噴霧した表面には、均一な皮膜を形成させることができる。

5. 経皮吸収製剤への展開

レシチン逆紐状ミセルを皮膚適用製剤の基剤に用いると、薬物の皮膚透過が促進されるという報告が数例ある^{2, 3)}。しかし、いずれの検討においても、レシチン自身の経皮吸収促進効果をその理由とするにとどまり、メカニズムの詳細については明らかにされていない。そこで我々は、レシチン逆紐状ミセル製剤の物理化学的性質ならびに皮膚適用製剤としての特性について、テストステロン (TES, Mw : 288.42, オクタノール/水分係数の対数値 Log P:3.32) をモデル薬物として用い検討した。TES はステロイドホルモンの一種で、少量の薬物を持続的に投与できる製剤の開発が求められる。また、ステロイドホルモンは基剤への溶解性が低いため、レシチン逆紐状ミセル基剤の可溶化能を期待できる薬物でもある。なお本検討では、オイルには経皮吸収促進作用をもつミスチン酸イソプロピル (IPM)、極性物質には水、D-リボースまたはテトラグリセリン (4PGL) を用いた²³⁾。

Figure 5 には、各極性物質/レシチン/IPM/TES の 4 成分系状態図を示す。なお、TES の濃度は 1 wt% に固定した。相図中のピンクおよび赤の部分が逆ミセルの形成領域 (Om 領域) であり、赤で示した部分は、ゼロシア粘度が 100 Pa·s 以上の高粘弾性領域である。いずれの系においても、逆ミセル中に 1 wt% の TES を安定に可溶化させることができた。TES の IPM に対する溶解度が約 8 μ g/mL であることを考えると、レシチン逆紐状ミセルは難溶性薬物に対して高い可溶化能を有して

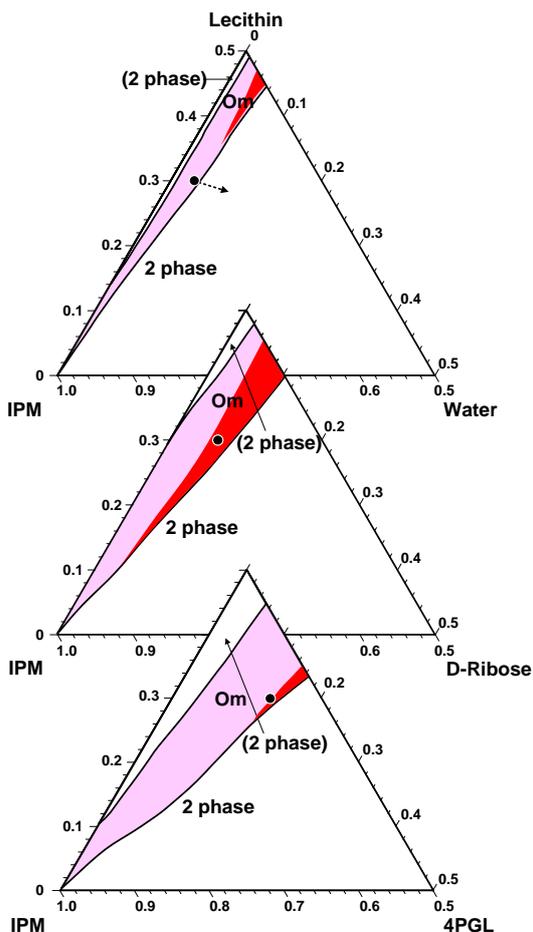


Figure 5. Partial phase diagrams for polar substance/lecithin/IPM/tes systems in the dilute region at 25°C. The polar substances were water (upper), D-ribose (middle), and 4PGL (bottom). tes concentrations were fixed at 1 wt%. The notation ‘Om’ represents the reverse micellar phase region and is shown by pink and red. The highly viscoelastic region within the Om region is shown by red.

Table 2. Compositions of the formulations

	(wt%)			
	Control	LRW-W	LRW-R	LRW-P
tes	1.0	1.0	1.0	1.0
Lecithin		30.0	30.0	30.0
Water		3.4		
D-Ribose			6.2	
4PGL				13.4
IPM	99.0	65.6	62.8	55.6

いることがわかった. なお, tes は構造中に -OH 基をもっているため, 逆ミセルの親水基に近い疎水性部分に可溶化されていると考えられる. また, Om 領域および高粘弾性領域の広さは使用する極性物質によって異なり, Om 領域は 4PGL を用いた系で最も広く, 高粘弾性領域は D-リボースを用いた系で最も広くなった. なお, いずれの系も極性物質の濃度が高くなると二相分離し, レシチンの濃度が高い場合はラメラ液晶を形成するようになる.

レシチン逆紐状ミセル基剤からの tes 皮膚透過実験は, フランツセルにヘアレスマウス摘出皮膚(ラボスキン, 7w, ♂)を装着して行った. レセプター相中の tes の定量には HPLC を用いた. 皮膚透過実験に用いた各製剤の組成を Table 2 に示す. コントロールは, tes を IPM に懸濁した製剤である. また, 極性物質に水, D-リボースまたは 4PGL を用いたレシチン逆紐状ミセル製剤をそれぞれ基剤 LRW-W, LRW-R または LRW-P で表し, それぞれの組成を状態図 (Figure 5) 上に ● で示した. 基剤 LRW-W, LRW-R および LRW-P はいずれもゲル状であり, 粘弾性体の基本モデルであるマクスウェルモデルに類似した挙動を示した.

Figure 6 には, 各製剤からの tes 皮膚透過プロファイルを示す. いずれの製剤においても tes は皮膚を透過し, 一定時間以降で累積薬物透過量が直線的に増加することが確認された. また, 皮膚への適用から 10 時間の時点において, 基剤 LRW-W からの累積薬物透過量はコントロールと比較して約 2 倍と有意に増大することが示された. なお, 定常状態における直線の傾きから皮膚透過速度 (Flux) を, 直線部分を外挿した X 切片から Lag time を算出した.

Figure 7 には, 各製剤からの tes の Flux および Lag time を示す. 一般に, Flux は懸濁液を基剤とした場合に最も大きい. したがって, レシチン逆紐状ミセル基剤における Flux は, コントロールにおける Flux と同程度か小さくな

ると思われた. しかし, 興味深いことに基剤 LRW-W および LRW-R における Flux が, コントロールのそれよりも有意に大きくなった. また, Flux 増加の理由がレシチン自身の経皮吸収

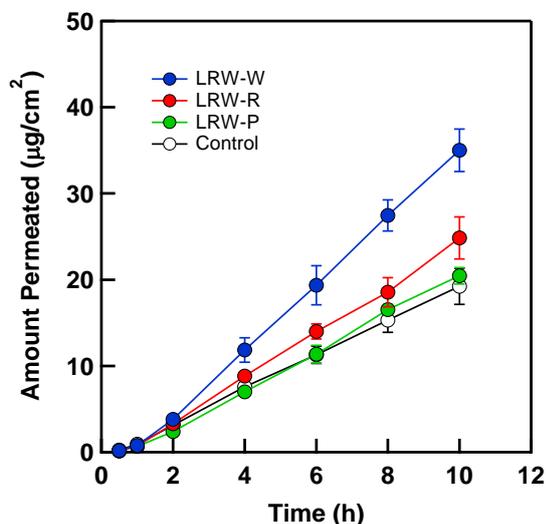


Figure 6. Permeation profiles of TES from control and LRWs at 32°C. Each point represents the mean ± S.D. of at least three experiments.

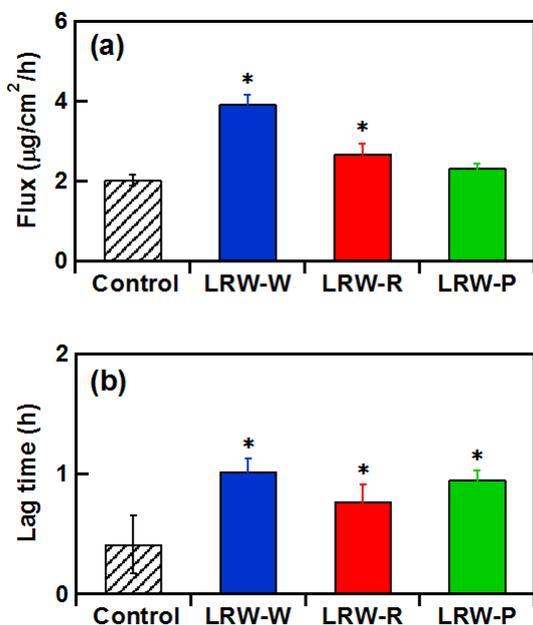


Figure 7. Comparison of (a) flux and (b) lag time between control and LRWs. Each bar represents the mean ± S.D. of at least three experiments. * Significant difference relative to control ($p < 0.05$).

促進効果だとすると, レシチン逆紐状ミセル基剤における Lag time は, コントロールにおける Lag time よりも小さくなるはずである. しかし, レシチン逆紐状ミセル基剤の Lag time は, コントロールのそれよりも有意に長くなった. これらの結果は, レシチン逆紐状ミセル基剤の薬物皮膚透過促進作用には, レシチン自身の経皮吸収促進効果とは別の促進メカニズムが存在することを示唆するものである. これを明らかにするために, 皮膚適用前後の基剤の様子を詳細に調べた.

Figure 8 には, 各製剤の皮膚適用前および皮膚透過実験後における偏光顕微鏡像を示す. コントロールは TES の IPM 懸濁液であり, 皮膚適用前後のいずれにおいても TES の結晶が確認された. 一方, レシチン逆紐状ミセルからなるいずれの基剤も, 皮膚適用前には特徴的な偏光像は見られなかった. しかし, 皮膚透過実験後の基剤 LRW-W および LRW-R 中には, 適用前には見られなかった液晶が観察された. また, Figure 9 には, 一例として基剤 LRW-W の小角 X 線散乱 (SAXS) 測定の結果を示す. 皮膚適用前の散乱パターンには, 逆紐状ミセルの形成を示す傾きが -1 の領域が認められた. 一方, 皮膚透過実験後の散乱パターンは明瞭な回折ピークを示し, 一次ピークに対する高次ピークの位置比が $1:2:3:4$ の整数比となっていたことから, ラメラ液晶を形成していることが明らかと

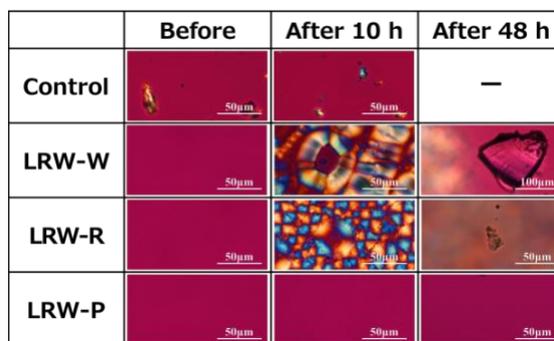


Figure 8. Polarization micrographs of control and LRWs at 25°C. Images were taken before and after skin permeation experiments.

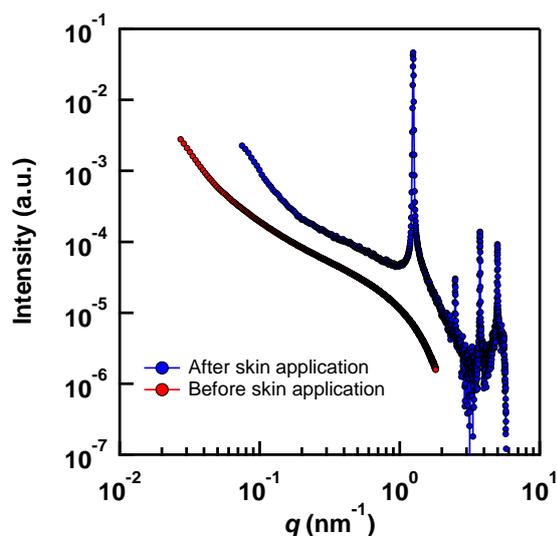


Figure 9. SAXS scattering intensity as a function of the scattering vector (q) for the LRW-W before and after skin permeation experiments. The sample before skin application was diluted 15-fold to eliminate structure-factor effects.

なった。ここで、逆紐状ミセルがラメラ液晶に構造転移するメカニズムは、水/レシチン/IPM/TESの4成分系状態図(Figure 5 上段)を用いると理解しやすい。すなわち、皮膚に適用された基剤 LRW-W は、皮膚との接触面において皮膚中の水分を吸収すると●で示した組成から矢印方向に移動し、ラメラ液晶を形成する組成へと変化するのである(CPP値が減少)。基剤 LRW-R においても、皮膚中の水分を吸収することで逆紐状ミセルからラメラ液晶に構造転移を起こしたものと考えられる。この逆紐状ミセルからラメラ液晶への構造転移は、皮膚適用後 1 時間程度で始まることが確認されている。なお、基剤 LRW-P で逆紐状ミセルからラメラ液晶への構造転移が起こらなかったのは、4PGL は構造中に水酸基を 6 個もっており、4PGL 自体が多量の水を保持できるためと考えられる。

さらに、ラメラ液晶中で TES が過飽和状態になっている可能性を考え、実験開始から 48 時間経過した製剤中の TES の様子を観察し

た(Figure 8 右端列)。その結果、基剤 LRW-W および LRW-R 中には、皮膚透過実験直後(10 時間後)には見られなかった TES の結晶が析出していることを確認した。これは、皮膚中の水分を取り込むことで形成されたラメラ液晶中では、逆紐状ミセル中よりも TES の溶解性が低下していることを示している。そして、ラメラ液晶が形成しても TES が直ぐに析出しないのは、基剤の粘度や分子集合体の存在によるものと考えられる。これにより、TES は一時的にエネルギーの高い過飽和状態になったものと推察される。一般に、過飽和状態にある薬物の熱力学的活量は通常の溶解状態よりも高いため、TES の皮膚への分配が促進されて Flux が増大することが示唆された。他の薬物においても同様の現象が生じるか確認するために、同じくステロイドホルモンの一種であるヒドロコルチゾン(Mw : 362.46, Log P :1.61)を用いて検討したところ、TES の場合と同様のメカニズムで薬物の皮膚透過性が促進されることが示唆された。

薬物を基剤中で過飽和状態に保つことは、皮膚への分配を促進させる手段として期待されている。しかし、過飽和状態の薬物は非常に不安定なため、製剤中で安定性に問題が生じる。製剤中で安定であり、皮膚適用後に薬物が過飽和状態となるレシチン逆紐状ミセル製剤の薬物皮膚透過促進メカニズムは、製剤学的に非常に興味深く、新たな皮膚透過促進技術になることが期待される。

6. おわりに

本稿では、レシチン逆紐状ミセルの基礎的物性から皮膚適用製剤基剤への応用例について紹介した。レシチン逆紐状ミセルは、医薬品添加剤として使用前例があるもので簡単に調製できるため、製剤基剤として非常に魅力的な素材と言える。今後は、抗体やタンパク質などの高分子医薬品に対しても同じように皮膚透過促進効果があるかを検討していく必要

がある。

7. 謝辞

本稿で紹介した研究の遂行にあたり、今井美湖研究員(日本大学薬学部)に多大なご助力を賜った。また、本稿での研究の一部は、JSPS 科研費(17K08468, 15K08108)の支援を受けて行われた。SAXS 測定は、大型放射光施設 SPring-8 の BL40B2 ビームラインを利用して行われた(2018A1200, 2016A1054)。ここに記して感謝する。

参考文献

- 1) R. Scartazzini, P. L. Luisi, *J. Phys. Chem.*, **1988**, *92*, 829-833.
- 2) H. Willmann, P. L. Luisi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1991**, *177*, 897-900.
- 3) N. M. Murashova, E. V. Yurtov, *Nanotechnologies Russ.*, **2015**, *10*, 511-522.
- 4) J. N. Israelachvili, D. J. Mitchell, B. W. Ninham, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **1976**, *72*, 1525-1568.
- 5) K. Hashizaki, T. Chiba, H. Taguchi, Y. Saito, *Colloid Polym. Sci.*, **2009**, *287*, 927-932.
- 6) K. Hashizaki, H. Taguchi, Y. Saito, *Colloid Polym. Sci.*, **2009**, *287*, 1099-1105.
- 7) K. Hashizaki, H. Taguchi, Y. Saito, *Chem. Lett.*, **2009**, *38*, 1036-1037.
- 8) K. Hashizaki, Y. Sakanishi, S. Yako, H. Tsusaka, M. Imai, H. Taguchi, Y. Saito, *J. Oleo Sci.*, **2012**, *61*, 267-275.
- 9) K. Hashizaki, N. Watanabe, M. Imai, H. Taguchi, Y. Saito, *Chem. Lett.*, **2012**, *41*, 427-429.
- 10) M. Imai, K. Hashizaki, H. Taguchi, Y. Saito, S. Motohashi, *J. Colloid Interface Sci.*, **2013**, *403*, 77-83.
- 11) K. Hashizaki, M. Imai, S. Yako, H. Tsusaka, Y. Sakanishi, Y. Saito, M. Fujii, *J. Oleo Sci.*, **2017**, *66*, 997-1007.
- 12) Y. A. Shchipunov, *Colloid Surf. A*, **2001**, *183-185*, 541-554.
- 13) S. H. Tung, Y. E. Huang, S. R. Raghavan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5751-5756.
- 14) H. Y. Lee, K. K. Diehn, S. W. Ko, S. H. Tung, S. R. Raghavan, *Langmuir*, **2010**, *26*, 13831-13838.
- 15) A. Fujita, *Pharm. Bull.*, **1954**, *2*, 163-173.
- 16) Nihon Emulsion Co. Ltd. Formulation design with organic conception diagram. Tokyo **1997**
- 17) M. Doi, S.F. Edwards, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **1978**, *74*, 1789-1801.
- 18) M. Doi, S.F. Edwards, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **1978**, *74*, 1802-1817.
- 19) M. Doi, S.F. Edwards, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **1978**, *74*, 1818-1832.
- 20) M. Doi, S.F. Edwards, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, **1979**, *75*, 38-54.
- 21) M.E. Cates, S.J. Candau, *J. Phys. Condens. Matter*, **1990**, *2*, 6869-6892.
- 22) P.E. Rause, *J. Chem. Phys.*, **1953**, *21*, 1272-1280.
- 23) M. Imai, K. Hashizaki, A. Yanagi, H. Taguchi, Y. Saito, S. Motohashi, M. Fujii, *Biol. Pharm. Bull.*, **2016**, *39*, 532-539.