

УДК 615.015.154

Ю. А. Бойко¹, И. А. Кравченко^{1, 2}, Н. С. Новикова²

¹ Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова,
кафедра фармацевтической химии,
ул. Дворянская, 2, г. Одесса, 65026, Украина

² Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины,
ул. Люстдорфская дорога, 86, г. Одесса, 65126, Украина

ВЛИЯНИЕ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СВОЙСТВА РОГОВОГО СЛОЯ КОЖИ *IN VITRO*

Были исследованы механизмы влияния жидкокристаллических систем эфиров холестерина на проницаемость кожи, обусловленную ее неполярными компонентами. Показано влияние жидкокристаллических систем, включенных в состав ТТС, на проницаемость кожи для феназепама. Конформационные изменения липидов рогового слоя, вызванные жидкокристаллическими системами, были исследованы с помощью инфракрасной спектроскопии. Нашими исследованиями показано, что жидкокристаллические системы эфиров холестерина могут быть эффективными усилителями чрезкожной проницаемости.

Ключевые слова: роговой слой, эфиры холестерина, проницаемость.

Введение

Изучение путей введения лекарственных веществ (ЛВ) — одно из приоритетных направлений современной фармакологии. Одним из сравнительно новых и перспективных путей введения является трансдермальный [1, 2]. Особого интереса заслуживают химические соединения, способные изменить свойства кожного барьера, увеличивая его проницаемость для ЛВ.

В качестве усилителей могут выступать многие классы химических веществ — насыщенные и ненасыщенные карбоновые кислоты [3, 4], терпены [5, 6, 7], спирты [8, 9] и др.

Кроме вышеназванных соединений в качестве потенциальных усилителей чрезкожной проницаемости могут выступать холестерин и его эфиры. Являясь естественными компонентами всех клеточных мембран [10], в том числе и клеток эпидермиса [11], холестерин и его эфиры оказывают воздействие не только на физиологические процессы, протекающие в коже [12, 13, 14], но и непосредственно влияют на жидкокристаллическую структуру липидных мембран и межклеточного матрикса [12, 15]. Способность холестерина и его эфиров образовывать разнообразные жидкокристаллические системы (ЖС) дает возможность получить жидкие кристаллы с заданной температурой фазового перехода [16, 17, 18]. В свою очередь, это открывает широкие перспективы по созданию систем, близких по своим особенностям к жидкокристаллическим эпидермальным структурам и способных эффективно влиять на них при температуре человеческого тела.

Нами были исследованы влияние ЖС эфиров холестерина на проницаемость рогового слоя для феназепама, а также их влияние на его молекулярную структуру.

Материалы и методы

В качестве активного соединения применяли 7-бром-5-2'-(хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он (феназепам), меченный ^{14}C во втором положении.

Были изготовлены ЖС эфиров холестерина и жирных кислот следующего состава: система 1 — холестерил пеларгонат (45 %), холестерил валерат (25 %), холестерил сукцинат (30 %); система 2 — холестерил пеларгонат (50 %), холестерил валерат (25 %), холестерил адипинат (25 %); система 3 — холестерил пеларгонат (52,9 %), холестерил валерат (21,4 %), холестерил сукцинат (25,7 %); система 4 — холестерил пеларгонат (85 %), холестерил пропионат (15 %).

Для исследования проницаемости использовались роговой слой эпидермиса молодых крыс-самцов. Отделение рогового слоя эпидермиса проводилось посредством выдерживания кожи в 1,5 % р-ре трипсина (250 Е/мг) в течение 24 ч при температуре 4 °С и последующем термостатировании при 37 °С в течение 3 ч, далее роговой слой отделяли от подлежащих слоев механически, промывали и высушивали на воздухе.

Использовали ТТС следующего состава: вода, поливиниловый спирт, глицерин, полиэтиленоксид 400 и пропиленгликоль в соотношении 4:2:1:1:2. Количество вводимого в состав феназепама составляло 1,7 мг на 1 г ТТС, количество вводимого усилителя — 10 % от массы ТТС.

Полученный эпидермис закреплялся в трансдермальных ячейках Франса, после чего на него наносили ТТС и выдерживали в течение 1, 2, 3, 6, 18, 24 ч. Количество проникшего вещества определяли методом жидкостной сцинтилляционной фотометрии.

Снятие ИК-спектров образцов эпидермиса проводилось в 2 этапа. Первый этап включал снятие спектров необработанных образцов. На втором этапе на образцы эпидермиса наносили ТТС, содержащую один из усилителей проницаемости, после чего выдерживали сутки при 37 °С, удаляли ТТС и проводили повторное снятие спектров. Спектры снимались на ИК-спектрометре «FTIR-8400S» фирмы «Shimadzu», диапазон измерений от 4000 см^{-1} до 400 см^{-1} .

Липиды рогового слоя кожи получали из предварительно отпрепарированного рогового слоя кожи по классической методике Блая—Дейра [19]. Роговой слой заливали системой хлороформ—метанол—вода (1:2:0,8). После экстракт разбавляли одним объемом воды и хлороформа. Из образовавшейся двухфазной системы отделяли нижний хлороформный слой, упаривали на роторном испарителе, остаток растворяли в обезвоженном четыреххлористом углероде.

К раствору липидов в четыреххлористом углероде добавляли одну из ЖК систем в количестве 10 % по отношению к массе липидов. Полученную смесь наносили на подложку из КВг. Спектры снимались на ИК-спектрометре «FTIR-8400S» фирмы «Shimadzu», диапазон измерений от 4000 см^{-1} до 400 см^{-1} .

Результаты и обсуждение

Кожа является основным барьером, отделяющим внутреннюю среду организма от внешних воздействий, и имеет сложное многослойное строение [20]. Самым верхним слоем кожи является роговой слой, состоящий из липидного матрикса, кератиновых волокон и ороговевших чешуек-кера-

тиноцитов. Создание условий для проникновения ЛВ через данный слой является основной задачей усилителей трансдермальной проницаемости. ЖС эфиров холестерина оказывают целый ряд эффектов на роговой слой и эпидермис в целом. Обладая жидкокристаллической структурой и температурой фазового перехода, близкой к температуре человеческого тела, ЖС взаимодействуют с липидным матриксом рогового слоя, увеличивая его текучесть, уменьшая температуру фазового перехода, повышая разупорядоченность липидных структур. Такой эффект связан с особым положением эфиров холестерина в липидном бислое. Молекулы эфиров холестерина и жирных кислот располагаются в мембранных карманах, образованных ацильными остатками керамидов. Так как у данных соединений нет ярко выраженных полярных групп, способных взаимодействовать с заряженными головками керамидов и молекулами воды, положение молекул холестериновых эфиров нестабильно, а сами молекулы обладают высокой подвижностью и могут быстро проникать в глубь липидного слоя [21]. Благодаря этим особенностям ЖС эфиров холестерина могут оказывать влияние на структуру липидного матрикса, вызывая переход из менее подвижной гелевой в более подвижную ламеллярную фазу. Второй важной особенностью ЖС эфиров холестерина являются свойства, обусловленные температурой фазового перехода, близкой к температуре тела. Широко известен факт резкого увеличения проницаемости липидных мембран в момент фазового перехода из одного структурного состояния в другое. При включении ЖС эфиров холестерина в состав липидного матрикса рогового слоя при температуре $\sim 37^\circ\text{C}$ возможны локальные фазовые переходы, ведущие к резкому повышению уровня проницаемости.

Изучение влияния ЖС эфиров холестерина на проницаемость рогового слоя было проведено при помощи трансдермальных ячеек Франса (Franse cell) и меченного по ^{14}C феназепама (рис. 1). Было показано, что количество проникшего вещества по сравнению с ТТС, не содержащей ЖС, в качестве усилителя проницаемости возрастало в 3,2—15,5 раза. Отмечено, что на протяжении первого часа количество проникшего феназепама было приблизительно одинаково для всех образцов. Но уже при двухчасовой экспозиции количество проникшего феназепама из ТТС, содержащих ЖС, резко выросло (в 2—8 раз) по сравнению с чистой ТТС, что говорит о распределении ЖС по всему объему рогового слоя и активному взаимодействию с его структурами. Для этого временного промежутка было также отмечено наибольшая скорость проникновения — $4,5 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{ч}$ для ТТС, содержащей ЖС2. После 6 часов скорость проникновения прогрессивно уменьшалась для всех ЖС, кроме ЖС3. Для ЖС3 скорость оставалась постоянной вплоть до 24 ч экспозиции и составляла $\sim 2,5 \text{ мкг/см}^2 \cdot \text{ч}$. Таким образом при использовании систем 1, 2 и 4 наблюдалось восстановление барьерных свойств рогового слоя после шестичасовой экспозиции, что говорит об образовании стабильной липидной фазы с низким уровнем проницаемости. Подобные особенности можно объяснить различиями в температурах фазового перехода у рассматриваемых ЖС.

Одним из проявлений влияния ЖС эфиров холестерина на структуру липидного матрикса является увеличение его текучести, что связано с разупорядоченностью липидных слоев, а также увеличение подвижности ацильных остатков керамидов. Данное явление хорошо демонстрируют характерные изменения ИК-спектров липидных систем, подвергшихся обработке различными усилителями трансдермальной проницаемости [22, 23, 24]. Нами были получены ИК-спектры образцов рогового слоя до и по-

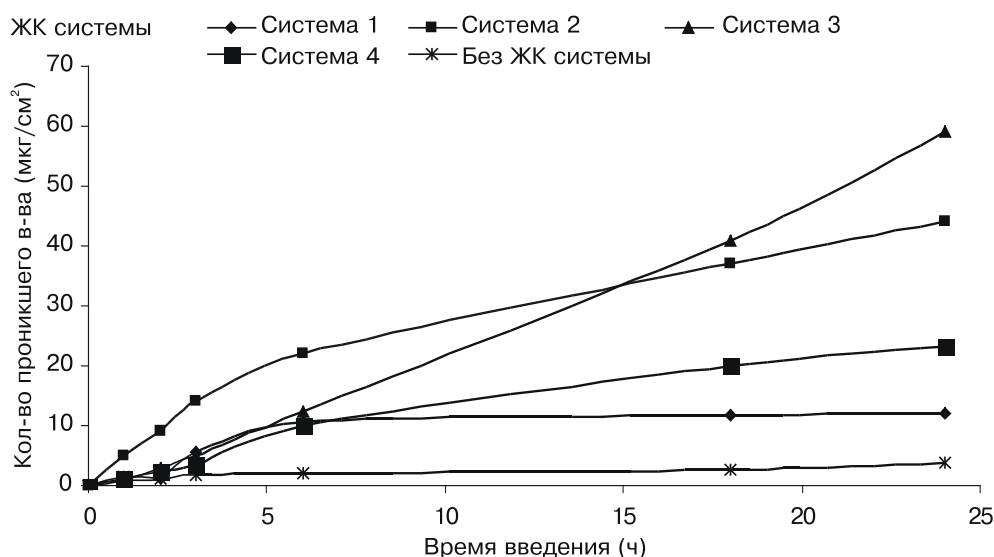


Рис. 1. Количество проникшего из ТТС феназепама при использовании разных ЖК эфиров холестерина

сле обработки ТТС, содержащими ЖК эфиров холестерина. Наиболее интересными являются полосы поглощения алифатических цепей липидов (~ 2920 и 2850 см^{-1}) [25]. Кроме полос поглощения алифатических цепей информативной является область поглощения $\sim 3300 \text{ см}^{-1}$, характерная для молекул воды [26]. После обработки образца рогового слоя ТТС, содержащей систему 1, наблюдалось смещение пиков 2848 и 2916 см^{-1} в сторону больших волновых чисел (2850 и 2920 см^{-1}), а также возрастала площадь под пиками в 1,1 и 2,43 раза соответственно, по сравнению с необработанным образцом. Произошло смещение полосы поглощения 3284 см^{-1} до 3288 см^{-1} , площадь под пиком увеличилась в 2,4 раза. Подобные изменения в полосах поглощения 2850 и 2920 см^{-1} говорят об увеличении подвижности алифатических цепей липидов, уменьшении межмолекулярного взаимодействия между ними, а изменения в полосе 3284 см^{-1} означают повышение гидратации рогового слоя и уменьшение жесткости водородных связей. Для системы 2 наблюдались аналогичные смещения для полосы 2848 до 2852 и 2918 до 2923 см^{-1} . Площадь под пиком для полосы 2848 не увеличилась, для полосы 2918 увеличилась в 2 раза. Изменений в полосе поглощения 3284 см^{-1} не наблюдалось. После обработки образца ТТС, содержащей систему 3, наблюдалось заметное сглаживание как области поглощения алифатических углерод-водородных связей, так и области поглощения молекул воды. Для области поглощения водородных связей наблюдалось заметное увеличение площади под пиком. Для системы 4, как и в предыдущих случаях, наблюдался сдвиг в область больших волновых чисел (с 2848 до 2850 см^{-1} и с 2916 до 2918 см^{-1}). Площадь под пиком для полосы 2848 см^{-1} увеличилась крайне незначительно, а для полосы 2916 см^{-1} увеличилась в 2,2 раза. Для области поглощения молекул воды наблюдался сдвиг с 3284 до 3282 см^{-1} , площадь под пиком уменьшилась в 2,55 раза, что говорит об уменьшении гидратации и количества водородных связей, а также об усилении межмолекулярного

взаимодействия. Примеры спектров поглощения рогового слоя до и после обработки ЖС эфиров холестерина приведены на рис. 2. Данные по спектральным характеристикам образцов рогового слоя до и после обработки ТТС с ЖС эфиров холестерина приведены в табл. 1.

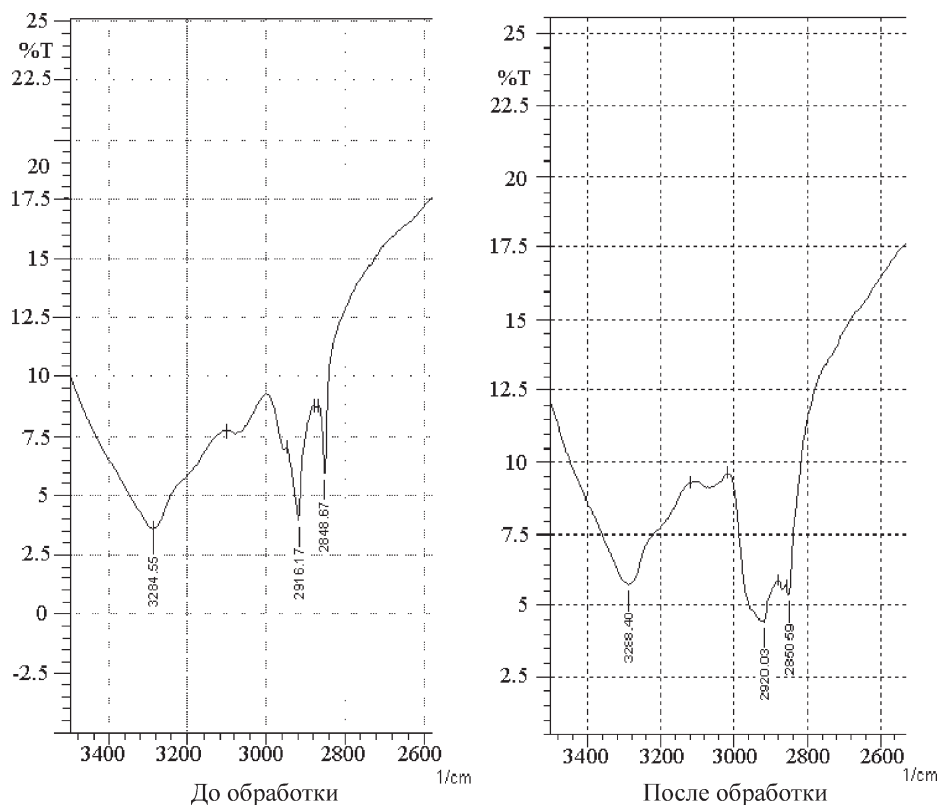


Рис. 2. Спектры поглощения образца рогового слоя до и после обработки ЖС эфиров холестерина 1

Сложный состав и большое разнообразие различных химических связей затрудняют анализ ИК-спектров нативного рогового слоя. Поэтому в настоящий момент широкое распространение получили модельные системы, включающие в себя основные липиды рогового слоя в том же соотношении [27, 28]. Нами была произведена экстракция липидов рогового слоя, после чего были изучены характеристики их ИК-спектров при добавлении различных ЖС эфиров холестерина. Полученные данные приведены на рис. 3.

Для системы 1 наблюдался сдвиг пика 2927 см^{-1} до 2931 см^{-1} , площадь под пиком увеличилась в 1,5 раза. Для полосы 2854 см^{-1} сдвига не наблюдалось, площадь под пиком уменьшилась в 2,8 раза. Таким образом, для данной системы наблюдаются противоположные эффекты, от преобладания одного из них будет зависеть увеличение или уменьшение подвижности углеводородных цепей керамидов. Для системы 2 наблюдалось появление дополнительного пика при 2869 см^{-1} , а также сдвиг пика

Таблиця 1

Тип связи	Система 1				Система 2				Система 3				Система 4			
	До		После		До		После		До		После		До		После	
	$1/\lambda, \text{ см}^{-1}$	S под ПИКОМ	$1/\lambda, \text{ см}^{-1}$	S под ПИКОМ	$1/\lambda, \text{ см}^{-1}$	S под ПИКОМ	$1/\lambda, \text{ см}^{-1}$	S под ПИКОМ	$1/\lambda, \text{ см}^{-1}$	S под ПИКОМ	$1/\lambda, \text{ см}^{-1}$	S под ПИКОМ	$1/\lambda, \text{ см}^{-1}$	S под ПИКОМ	$1/\lambda, \text{ см}^{-1}$	S под ПИКОМ
-CH ₂ -	2848 2916	384 83	2850 2920	428 200	2852 2923	443 172	2850 2918 2954	452 87 59	2850 2918 2954	640 129 63	2852 2920	590 190	2848 2916	491 112	2850 2918	516 246
O-H	3284	227	3288	539	3278	555	3278	589	3276	330	3280	530	3284	732	3282	287

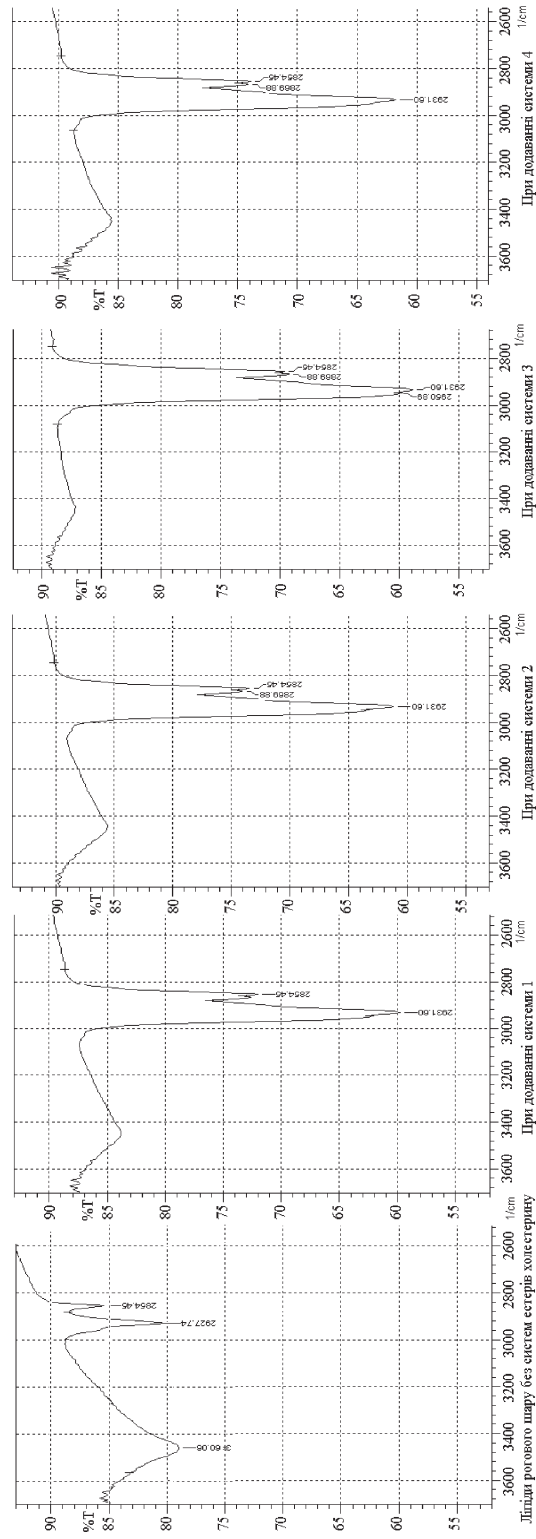


Рис. 3. Спектри поглинання образцов рогового слоя до и после обработки ЖС эфиров холестерина

2927 см⁻¹ до 2931 см⁻¹. Наличие дополнительного пика при 2869 см⁻¹ объясняет уменьшение площади под пиком 2854 см⁻¹ для данной системы. Для системы 3 также наблюдалось появление дополнительного пика при 2869 см⁻¹, кроме этого было отмечено появление пика при 2950 см⁻¹ и характерный при использовании ЖС эфиров холестерина сдвиг с 2927 до 2931 см⁻¹. Площадь под пиком для 2931 см⁻¹ превышало таковую для чистых липидов в 3,5 раза. При использовании системы 4 наблюдались изменения, аналогичные системе 2, однако увеличение площади под пиком для 2931 см⁻¹ было несколько большее (в 2,5 раза).

Заключение

Жидкокристаллические системы эфиров холестерина оказывают выраженное влияние на структуру и свойства липидных мембран, в том числе и липидного матрикса рогового слоя. Исходя из данных ИК-спектроскопии образцов рогового слоя можно сделать вывод о влиянии на упаковку керамидов в бислоях, а также на уровень гидратации и характер связывания молекул воды. Анализ ИК-спектров выделенной из рогового слоя липидной фазы показал, что при добавлении жидкокристаллических систем холестерина увеличивается подвижность алифатических цепей, происходит разупорядочивание ацильных остатков. Данные по проникновению феназепам в условиях *in vitro* свидетельствуют об увеличении проницаемости рогового слоя при включении жидкокристаллических систем холестерина в состав трансдермальных терапевтических систем. Исходя из полученных результатов, мы можем рекомендовать данные системы как эффективные усилители чрезкожной проницаемости.

Литература

1. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2001. — 168 с.
2. Кравченко И. А., Андронати А. С., Ларионов В. Б. Физико-химические основы усиления трансдермального введения лекарственных препаратов. — Одесса: Астропринт, 2002. — 224 с.
3. Kim M. J., Doh H. J., Choi M. K., Chung S. J., Shim C. K., Kim D. D., Kim J. S., Yong C. S., Choi H. G. Skin permeation enhancement of diclofenac by fatty acids // *Drug Deliv.* — 2008. — Vol. 15, № 6. — P. 373—9.
4. Puglia C., Bonina F. Effect of polyunsaturated fatty acids and some conventional penetration enhancers on transdermal delivery of atenolol. // *Drug Deliv.* — 2008. — Vol. 15, № 2. — P. 107—12.
5. Rizwan M., Aqil M., Ahad A., Sultana Y., Ali M. M. Transdermal delivery of valsartan: I. Effect of various terpenes // *Drug Dev Ind Pharm.* — 2008. — Vol. 34, № 6. — P. 618—26.
6. Jain R., Aqil M., Ahad A., Ali A., Khar R. K. Basil oil is a promising skin penetration enhancer for transdermal delivery of labetalol hydrochloride. // *Drug Dev Ind Pharm.* — 2008. — Vol. 34. — P. 384—9.
7. Zhao L., Fang L., Xu Y., Liu S., He Z., Zhao Y. Transdermal delivery of penetrants with differing lipophilicities using O-acylmenthol derivatives as penetration enhancers // *Eur J Pharm Biopharm.* — 2008. — Vol. 69, № 1. — P. 199—213.
8. Ahad A., Aqil M., Kohli K., Chaudhary H., Sultana Y., Mujeeb M., Talegaonkar S. Chemical penetration enhancers: a patent review // *Expert Opin Ther Pat.* — 2009. — Vol. 19, № 7. — P. 969—88.
9. Goates C. Y., Knutson K. Enhanced permeation of polar compounds through human epidermis. I. Permeability and membrane structural changes in the presence

of short chain alcohols // *Biochim Biophys Acta*. — 1994. — Vol. 1195, № 1. — P. 169—79.

10. Urata K., Takaishi N. Cholesterol as synthetic building blocks for artificial lipids with characteristic physical, chemical and biological properties // *European Journal of Lipid Science and Technology*. — 2001. — Vol. 103, № 1. — P. 29—39.

11. Swartzendruber D. C., Wertz P. W., Kitko D. J., Madison K. C., Downing D. T. Molecular models of the intercellular lipid lamellae in mammalian stratum corneum // *Journal of Investigative Dermatology*. — 1989. — Vol. 92, № 2. — P. 251—257.

12. Белоусова Т. А., Горячкина М. В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений // *Русский медицинский журнал*. — 2004. — Том 12, № 18. — С. 1082—1085.

13. Feingold Kenneth R. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis // *J. Lipid Res.* — 2007. — Vol. 48. — P. 2531—2546.

14. Elias P. M., Williams M. L., Holleran W. M., Jiang Y. J., Schmuth M. Pathogenesis of permeability barrier abnormalities in the ichthyoses: inherited disorders of lipid metabolism // *J. of Lipid Res.* — Vol. 49. — P. 697—714.

15. Cladera J., O'Shea P., Hadgraft J., Valenta C. Influence of molecular dipoles on human skin permeability: Use of 6-ketocholestanol to enhance the transdermal delivery of bacitracin // *J Pharm Sci.* — 2003. — Vol. 92, № 5. — P. 1018—27.

16. Crissey J. T., Ferguson J. L., Betenhausen J. M. Cutaneous thermography with liquid crystals // *J. Invest. Dermatol.* — 1965. — Vol. 45. — P. 329—333.

17. Elser W., Ennulat R. D. Selective reflection of cholesteric liquid crystal, in Brown G. H. (Ed.), *Advanced in liquid crystals*, Vol. 2, Academic Press, New York, 1976. — P. 73—172.

18. Gray G. W., Hannant M. The crystalline state and the mesophases of cholesterol oleyl carbonate // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* — 1979. — Vol. 53. — P. 263—270.

19. Blygh E. G., Dyer W. J. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* — 1959. — Vol. 37, № 86. — P. 911—917.

20. Ахтямов С. Н., Бутов Ю. С. Практическая дерматокосметология // М.: Медицина, 2003. — 400 с.

21. Op den Kamp J. A. F. The asymmetric architecture of membranes, membrane structure. — Elsevier, N.-Y., 1981. — P. 271.

22. Vaddi H. K., Ho Paul Chi-Lui, Chan Yew Weng, Chan Sui Yung. Oxide terpenes as human skin penetration enhancers of haloperidol from ethanol and propylene glycol and their modes of action on stratum corneum // *Biol. Pharm. Bull.* — 2003. — Vol. 26, № 2. — P. 220—228.

23. Brancalion L., Bamberg M. P., Sakamaki T., Kollias N. Attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy as a possible method to investigate biophysical parameters of stratum corneum in vivo // *J. Inv. Dermat.* — 2001. — Vol. 3, № 3. — P. 380—386.

24. Gooris G. S., Bouwstra J. A. Infrared Spectroscopic Study of Stratum Corneum Model Membranes Prepared from Human Ceramides, Cholesterol, and Fatty Acids // *Biophys. J.* — 2007. — Vol. 92, № 8. — P. 2785—2795.

25. Krill S. L., Knutson K., Higuchi W. I. The stratum corneum lipid thermotropic phase behavior // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1992. — Vol. 1112. — P. 281—286.

26. Marechal Y. Infrared spectra of a poorly known species: water // *J. Phys. Chem.* — 1993. — Vol. 97. — P. 2846—2850.

27. Gooris G. S., Bouwstra J. A. Infrared spectroscopic study of stratum corneum model membranes prepared from human ceramides, cholesterol, and fatty acids // *Biophys J.* — 2007. — Vol. 92, № 8. — P. 2785—2795.

28. Kessner D., Kiselev M., Dante S., Hauss T., Lersch P., Wartewig S., Neubert R. H. Arrangement of ceramides [EOS] in stratum corneum lipid model matrix: new aspects revealed by neutron diffraction studies // *Eur. Biophys. J.* — 2008. — Vol. 37, № 6. — P. 989—999.

Ю. О. Бойко¹, І. А. Кравченко^{1, 2}, Н. С. Новікова²

¹ Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
кафедра фармацевтичної хімії,
вул. Дворянська, 2, м. Одеса, 65026, Україна

² Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України
вул. Люстдорфська дорога, 86, м. Одеса, 65126, Україна

ВПЛИВ РІДКОКРИСТАЛИЧНИХ СИСТЕМ ЕФІРІВ ХОЛЕСТЕРИНУ НА ПРОНИКНІСТЬ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ ВЛАСТИВОСТІ РОГОВОГО ШАРУ ШКІРИ *IN VITRO*

Резюме

Були досліджені механізми впливу рідкокристалічних систем ефірів холестерину на проникність шкіри. Показано вплив рідкокристалічних систем у складі трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) на проникність шкіри для феназепаму. Конформаційні зміни ліпідів рогового шару, які виникають під впливом рідкокристалічних систем, були досліджені за допомогою інфрачервоної спектроскопії. Нашими дослідженнями показано, що рідкокристалічні системи ефірів холестерину можуть бути ефективними підсилювачами кризьшкірної проникності.

Ключові слова: роговий шар, ефіри, холестерин, проникність.

Y. A. Boyko¹, I. A. Kravchenko^{1, 2}, N. S. Novikova²

¹ Odessa National University,
Department of Pharmaceutical Chemistry
65026, Ukraine, Odessa, 2, Dvoryanskaya str.

² AV Bogatsky Physics-Chemical Institute of NAS of Ukraine
65126, Ukraine, Odessa, 86 Lyustdorfskaya str.

INFLUENCE LIQUID CRYSTAL SYSTEMS OF CHOLESTEROL ESTERS ON PENETRATION AND MOLECULAR PROPERTIES STRATUM CORNEUM OF SCIN *IN VITRO*

Summary

The influence of liquid crystal system of cholesterol esters on non polar compound permeation in skin was investigated to further understand esters-enhanced permeation mechanism. Investigation studied the effect of liquid crystal system of cholesterol esters on the in vitro permeation of phenazepam from transdermal delivery system across skin. Changes in the amount and conformation of stratum corneum lipids were determined by Fourier transform infrared spectroscopy. Our findings demonstrate that liquid crystal systems of cholesterol esters can be effective enhancer transdermal delivery.

Key words: stratum corneum, cholesterol esters, penetration.