

## Ниосомы, модифицированные катионными поверхностно-активными веществами, для увеличения биодоступности и стабильности индометацина

*Р. А. Кушназарова, А. Б. Миргородская,\* Л. Я. Захарова*

*Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова  
Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук»,  
Российская Федерация, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8.  
E-mail: mirgoralla@mail.ru*

Методом тонких пленок сформированы ниосомы на основе неионного поверхностно-активного вещества (ПАВ) Твин-80 и холестерина, модифицированные катионными ПАВ – цетилтриметиламмонийбромидом или его карбаматсодержащим аналогом. Такая модификация ниосом приводит к увеличению их  $\zeta$ -потенциала до 60 мВ, тогда как гидродинамический диаметр частиц, который составляет 100 нм, практически не изменяется при варьировании содержания катионного ПАВ от 1 до 3 мас.%. Полученные ниосомы при загрузке противовоспалительным препаратом индометацин позволяют приблизительно в 20 раз превысить его растворимость в воде. Методом диализа показано увеличение времени высвобождения инкапсулированного лекарства в 1.5 раза, что является предпосылкой его пролонгированного действия в биосистемах. При исследовании кинетики расщепления индометацина в щелочных средах выявлено, что ниосомы увеличивают его стабильность, обеспечивая защиту от процессов гидролитической деградации.

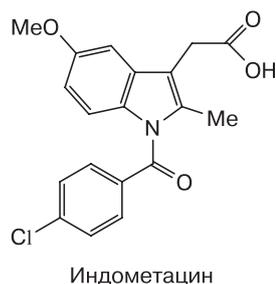
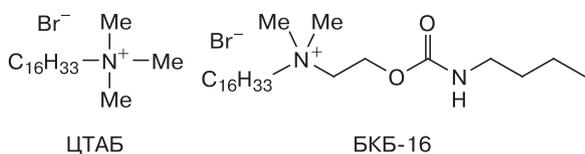
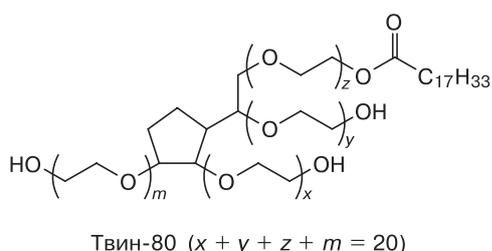
**Ключевые слова:** ниосомы, катионные ПАВ, холестерин, индометацин.

Создание новых систем доставки лекарственных средств имеет важное прикладное значение, поскольку направлено на решение основных проблем клинической практики — повышение терапевтической эффективности, переносимости и безопасности лекарственной терапии. В последние десятилетия успешно развивается область фармакологии и биотехнологии, связанная с иммобилизацией лекарств наночастицами, которая позволяет повысить биодоступность действующих веществ, улучшает их растворимость, обеспечивает преодоление биологических барьеров, снижает побочные эффекты, целенаправленно воздействуя на поврежденную область, а также способствует пролонгированному высвобождению препарата<sup>1–4</sup>. Опубликовано большое число работ, касающихся получения и использования различных типов наночастиц, таких как мицеллы<sup>5,6</sup>, микро- и наноэмульсии<sup>7</sup>, полиэлектролитные капсулы, липосомы<sup>8,9</sup>, твердые липидные наночастицы<sup>10,11</sup> и т.д. Основными задачами при разработке эффективных систем доставки являются:

- подбор биосовместимых и биоразлагаемых компонентов;
- достижение целенаправленной доставки лекарственных средств к патологическому месту без вредного воздействия на здоровые ткани;
- возможность загрузки значительного количества препарата с целью достижения желаемого терапевтического эффекта;
- обеспечение пролонгированного действия.

Среди различных систем доставки важное место занимают ниосомы, применение которых позволяет решить большинство задач, перечисленных выше. Ниосомы представляют собой альтернативу липосомам, в которых фосфолипиды заменены неионными поверхностно-активными веществами (ПАВ). Подобно липосомальным системам они могут переносить гидрофильные молекулы в водном ядре и гидрофобные молекулы между бислоями<sup>12</sup>. По сравнению с липосомами ниосомы известны своей низкой стоимостью и устойчивостью при длительном хранении; кроме того, они являются биоразлагаемыми и неиммуногенными<sup>13</sup>. Ниосомы главным образом состоят из двух компонентов — неионных ПАВ и вспомогательных веществ, к которым относятся холестерин, сквалан и сквален<sup>14–16</sup>. Они представляют собой везикулы, состоящие из водного ядра, окруженного мембраной из неионных ПАВ, которые благодаря их амфифильной природе образуют замкнутые двухслойные структуры. Включение холестерина в систему увеличивает прочность бислоя и влияет на его текучесть и проницаемость<sup>17</sup>. Это позволяет защитить молекулы лекарства от разрушения или инактивации. В последние годы ниосомы интенсивно изучаются как потенциальные системы доставки лекарств, антигенов, гормонов и других биологически активных агентов. Кроме того, ниосомы помогают решать задачи, связанные с нестабильностью, нерастворимостью и быстрым разложением лекарств.

Придание положительного заряда ниосомам путем внедрения в их структуру некоторого количества катионных добавок помогает решить ряд проблем: возможность прохождения через биологические барьеры (роговой слой кожи, эпителиальные клетки глаза и др.), осуществление доставки генного материала и увеличение растворимости анионных форм лекарственных веществ за счет подключения электростатического эффекта. Поэтому получение модифицированных ниосом с положительно заряженной поверхностью и изучение их свойств является актуальной и практически важной задачей. Среди способов придания ниосомам положительного заряда следует отметить возможность использования катионных амфифилов. В этом случае частица приобретает высокий положительный заряд, что повышает ее устойчивость, а также влияет на эффективность загрузки и скорость высвобождения биоактивных соединений. Варьируя структуру катионного ПАВ и его содержание в ниосомах, а также технологию получения, можно оказывать направленное влияние на свойства модифицирован-



ной частицы, адаптируя их к задачам, поставленным в ходе исследования.

В связи с этим цель настоящей работы — получение и характеристика стабильных ниосом на основе неионного ПАВ Твин-80 и холестерина, модифицированных катионным ПАВ, которые предназначены для увеличения растворимости противовоспалительного препарата индометацин. В качестве катионных ПАВ выбраны цетилтриметиламмонийбромид (ЦТАБ), который традиционно используется в коллоидной химии как вещество сравнения, а также синтезированное нами и успешно применяемое в качестве солюбилизатора карбаматсодержащее ПАВ *N*-[2-(*N*-бутилкарбамоилокси)этил]-*N*-гексадецил-*N,N*-диметиламмонийбромид (БКБ-16)<sup>18</sup>.

В силу того, что размер и заряд наноконтейнеров играют ключевую роль при их использовании в качестве систем доставки, определяя поведение системы *in vivo* и влияя на процессы распределения и выведения из организма, важным моментом исследования является установление гидродинамического диаметра частиц ( $D_h$ ) и их электрокинетического потенциала ( $\zeta$ -потенциала) методом динамического и электрофоретического рассеяния света.

### Экспериментальная часть

Для исследований применяли коммерческие образцы индометацина («Sigma-Aldrich»), содержащие 99% основного вещества, без предварительной очистки. Для формирования ниосом использовали Твин-80, ЦТАБ и холестерин (все — «Sigma-Aldrich»). Карбаматсодержащее ПАВ БКБ-16 синтезировали при взаимодействии диметил(2-гидроксиэтил)гексадециламмонийбромида и бутилизотиоцианата в присутствии 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана по известной методике<sup>19</sup>.

Ниосомы формировали главным образом методом тонких пленок с последующей обработкой ультразвуком по описанной ранее методике<sup>20</sup>. Немодифицированные ниосомы получали при мольном соотношении Твин-80 : холестерин 6 : 4 (78 и 15 мг). В случае модифицированных ниосом в исходную композицию добавляли 1–3 мас.% катионного ПАВ. Вещества растворяли в 1 мл хлороформа, который впоследствии выпаривали на водяной бане при температуре 60 °С до образования тонкой пленки. Для гидратации полученной пленки использовали 10 мл фосфатного буфера (0.1 моль · л<sup>-1</sup>, рН 6.86). Процесс проводили при температуре 60 °С и постоянном перемешивании (900 об · мин<sup>-1</sup>) в течение 1 ч. Полученные мультисамельные ниосомы обрабатывали ультразвуковым наконечником HD-3100 («Sonopuls») в течение 5 мин при мощности 45 Вт и 3 мин при мощности 35 Вт. Загрузку индометацина в ниосомы осуществляли на стадии получения тонкой пленки.

Размеры и  $\zeta$ -потенциал полученных ниосом определяли на фотонном корреляционном спектрометре динамического и электрофоретического рассеяния света Malvern ZetaSizer Nano («Malvern Instruments», Великобритания). Источником лазерного излучения служил газовый He-Ne-лазер с мощностью 10 мВт и длиной волны 633 нм. Угол рассеяния света составлял 173°, время накопления импульсов — 5–8 мин. Сигналы анализировали одноплатным многоканальным коррелятором, который был сопряжен с компьютером,

снабженным пакетом программ для оценки эффективного гидродинамического диаметра диспергированных частиц.

Ниосомы, загруженные индометацином, отделяли от некапсулированного вещества центрифугированием. Процесс проводили в течение 10 мин при скорости вращения  $13000 \text{ об} \cdot \text{мин}^{-1}$ . Образовавшийся осадок отделяли от надосадочной жидкости и заливали фиксированным объемом этилового спирта. Потери вещества контролировали спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра «Specord PLUS 250» («Analytik Jena»), определяя содержание индометацина в спиртовом супернатанте. Для этого регистрировали значение оптической плотности образца ( $A$ ) в максимуме поглощения (320 нм). Далее оценивали концентрацию индометацина ( $C$ ) в пробе по уравнению Бугера—Ламберта—Бера  $C = A/(\epsilon L)$ , где  $\epsilon$  — коэффициент молярной экстинкции, равный для индометацина в нейтральных средах  $5800 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ ,  $L$  — толщина поглощающего слоя (см). Эффективность инкапсулирования (ЭИ, %) определяли из соотношения:  $\text{ЭИ} = [(a - b)/a] \cdot 100\%$ , где  $a$  и  $b$  — масса загруженного и некапсулированного вещества соответственно.

Контроль высвобождения индометацина из ниосом проводили методом диализа. Для этого ниосомы, содержащие инкапсулированное лекарство, загружали в диализный мешок с пределом исключения 3.5 кДа, который затем помещали в раствор фосфатного буфера ( $0.1 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ , pH 6.86). Процесс проводили при постоянном перемешивании, поддерживая температуру среды  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ . Через фиксированные промежутки времени из раствора отбирали аликвоты, спектрофотометрическим методом на основании значений оптической плотности проб определяли содержание в них индометацина и строили зависимость, отражающую изменение концентрации препарата во времени. Выход этой зависимости на плато соответствовал завершению процесса высвобождения препарата из капсул.

Гидролитическую устойчивость свободного и капсулированного индометацина исследовали спектрофотометрически по падению оптической плотности образцов при длине волны 320 нм согласно ранее опубликованной методике<sup>21</sup>. Процесс проводили при значении pH 10.0, которое достигали добавлением в стандартный  $0.1 \text{ M}$  боратный буферный раствор (pH 9.2)  $0.1 \text{ M}$  NaOH, осуществляя контроль кислотности с помощью pH-метра Hanna pH 211.

### Обсуждение полученных результатов

Образование ниосом не является спонтанным процессом, для формирования везикулярных структур необходима энергия (механическая и тепловая)<sup>22</sup>. В зависимости от выбора метода приготовления ниосом можно варьировать их свойства: размеры, количество слоев, проницаемость, эффективность инкапсулирования. Стоит отметить, что многие технологии производства ниосом предполагают использование потенциально токсичных органических растворителей. Остатки этих растворителей могут оставаться в сформированных частицах и, помимо токсичности, могут влиять на их стабильность. Следовательно, при производстве ниосом желательно избегать использования неводных растворителей.

На первом этапе работы с целью оптимизации условий получения и улучшения характеристик ниосом на основе Твин-80 и холестерина были опробова-

ны и сравнены различные варианты их синтеза. Первая методика, аналогичная предложенной в работе<sup>23</sup>, предполагала инъекцию растворенного в диэтиловом эфире неионного ПАВ и холестерина в 10 мл фосфатного буфера со скоростью  $0.1 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1}$  при постоянном перемешивании и температуре  $60 \text{ }^\circ\text{C}$ . Таким способом были получены частицы с  $D_h = 150 \text{ нм}$  и  $\zeta$ -потенциалом около  $-5 \text{ мВ}$ . Их обработка ультразвуком в течение 1 ч при частоте  $37 \text{ кГц}$  не привела к уменьшению размера частиц. Существенным минусом этой методики является присутствие растворителя, который трудно удалить полностью.

Вторая методика, включающая в себя гидратацию тонких пленок ПАВ—холестерин<sup>20</sup>, привела к образованию мультислойных ниосом с  $D_h > 400 \text{ нм}$ , которые после обработки ультразвуком в течение 5 мин при мощности 45 Вт и 3 мин при мощности 35 Вт превращались в однослойные ниосомы с размером  $100\text{--}110 \text{ нм}$  (индекс полидисперсности  $0.2\text{--}0.3$ ) и  $\zeta$ - потенциалом  $-(5\text{--}10) \text{ мВ}$ .

Существует альтернативный способ получения однослойных ниосом, включающий процедуру многократного замораживания и размораживания мультислойных ниосом в жидком азоте для дробления и формирования более однородных частиц<sup>24</sup>. В результате этого эксперимента получили грубодисперсный раствор, который был пропущен через фильтр с диаметром пор 200 нм. Гидродинамический диаметр частиц в первый день съемки составил 85 нм, однако спустя несколько дней увеличился до 130 нм, что отражает нестабильность системы.

Сопоставляя полученные результаты, можно сделать вывод, что метод гидратации тонких пленок с последующей обработкой ультразвуком, характеризующийся простотой, высокой воспроизводимостью, экономичностью и быстротой проведения процесса, является оптимальным для получения однослойных ниосом с мономодальным распределением и низкой полидисперсностью. Детальное описание процесса получения ниосом на основе Твин-80 и холестерина представлено в Экспериментальной части. Для придания положительного заряда получаемым ниосомам часть неионного ПАВ (1—3 мас.%) заменяли на катионное амфифильное соединение, в качестве которого были использованы ЦТАБ или карбаматсодержащее ПАВ БКБ-16. Следует отметить, что БКБ-16 выгодно отличается от ЦТАБ более низкими значениями критической концентрации мицеллообразования (ККМ), повышенным солюбилизационным действием и меньшей токсичностью<sup>18</sup>. Кроме того, спецификой соединений, содержащих карбаматный остаток, является способность к постепенному гидролитическому распаду в физиологических условиях, что может облегчить их выведение из организма. В ходе эксперимента были получены пустые ниосомы на основе Твин-80 с добавлением 1—3 мас.% катионного ПАВ. Методом динамического рассеяния света показано, что гидродинамический диаметр модифициро-

**Таблица 1.** Физико-химические характеристики ниосом на основе системы Твин-80—холестерин, а также ниосом, модифицированных добавкой катионных ПАВ (фосфатный буферный раствор, pH 6.86,  $T = 25^\circ\text{C}$ )

Система	$D_h/\text{нм}$	Индекс полидисперсности	$\zeta/\text{мВ}$
Твин-80—холестерин	$106\pm 3$	$0.196\pm 0.015$	$-5\pm 2$
Твин-80—холестерин—ЦТАБ*	$96\pm 5$	$0.282\pm 0.021$	$58\pm 2$
Твин-80—холестерин—БКБ-16*	$110\pm 1$	$0.287\pm 0.013$	$61\pm 1$

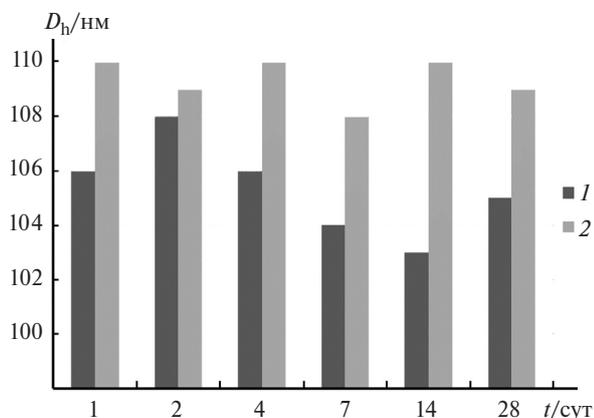
*Примечания.* Испытания ниосом проводили через 1 сут после их получения.

\*Содержание катионного ПАВ 2 мас. %.

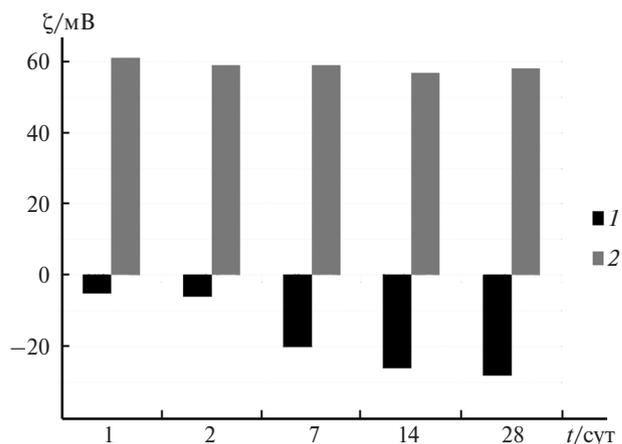
ванных ниосом не зависит от введения этих количеств катионного ПАВ и лежит в диапазоне 100—110 нм. Полученные частицы являются моодисперсными, о чем свидетельствует невысокое значение индекса полидисперсности, не превышающее 0.3. Однако введение катионного ПАВ придает заряд частице, что отражается в увеличении  $\zeta$ -потенциала (табл. 1). Известно, что величина  $\zeta$ -потенциала является важной характеристикой дисперсных систем, определяющей их стабильность или способность к коагуляции. Согласно литературным данным абсолютное значение  $\zeta$ -потенциала выше 30 мВ обеспечивает высокую стабильность системы, тогда как значение, близкое к нулю, указывает на склонность частиц к быстрой агломерации<sup>25</sup>. Таким образом, ниосомы на основе Твин-80 и холестерина, модифицированные катионным ПАВ, имеющие  $\zeta$ -потенциал около 60 мВ, должны быть стабильными продолжительное время.

Устойчивость полученных ниосом подтверждали, проводя мониторинг их размерных и зарядных характеристик в течение одного месяца. Из данных, представленных на рисунках 1 и 2, следует, что все модифицированные ниосомы стабильны продолжительное время, тогда как в системах, не содержащих катионные ПАВ, уже через одну неделю наблюдается изменение  $\zeta$ -потенциала, что свидетельствует о неустойчивости системы.

Исходя из характеристик ниосом для загрузки лекарственным препаратом мы выбрали состав с со-



**Рис. 1.** Зависимость размеров ниосом от времени хранения ниосомальных систем: Твин-80—холестерин (1); Твин-80—холестерин—БКБ-16 (2); pH 6.86,  $T = 25^\circ\text{C}$ .



**Рис. 2.** Зависимость электрокинетического потенциала от времени хранения ниосомальных систем: Твин-80—холестерин (1), Твин-80—холестерин—БКБ-16 (2); pH 6.86,  $T = 25^\circ\text{C}$ .

держанием катионного ПАВ 2 мас. %. В качестве лекарственного вещества использовали нестероидный противовоспалительный препарат индометацин. Несмотря на широкую область применения и высокую эффективность индометацина, его более интенсивному использованию препятствуют выраженные побочные эффекты и низкая растворимость в воде, снижающая его биодоступность. Стоит отметить, что данный препарат имеет pH-зависимую растворимость<sup>26</sup>. Из-за низкой растворимости индометацина в кислой среде активный компонент поглощается только в кишечном тракте, а не в желудке, что существенно замедляет его попадание в кровь. Этот недостаток может существенно отсрочить наступление обезболивающего эффекта. Включение индометацина в ниосому может потенциально снизить токсичность препарата, улучшить его растворимость, что в дальнейшем приведет к увеличению проницаемости препарата через биомембраны, а следовательно, ускорить появление терапевтического эффекта.

Важными характеристиками, определяющими свойства носителя лекарственного препарата, являются степень инкапсулирования и способность к пролонгированному действию. Поэтому второй этап работы, характеризующий свойства ниосом как носителей лекарственных средств, наряду с установлением их размера и заряда, включал определение и оптими-

**Таблица 2.** Физико-химические характеристики загруженных индометацином ниосом и эффективность инкапсулирования (фосфатный буферный раствор, pH 6.86,  $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

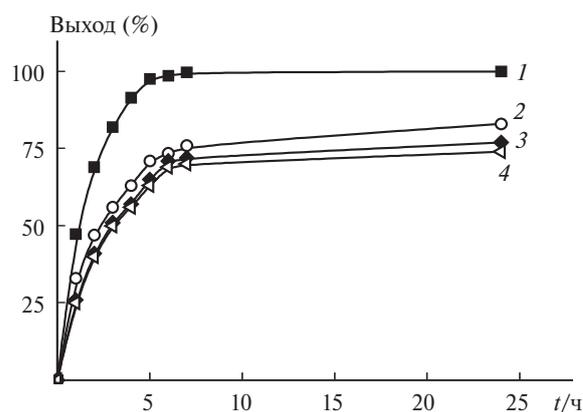
Система	Индометацин (мас.%)	ЭИ (%)	$D_h/\text{нм}$	Индекс полидисперсности	$\zeta/\text{мВ}$
Твин-80—холестерин	0.1	84	99±2	0.153±0.012	-7±3
Твин-80—холестерин—ЦТАБ*	0.1	94	92±1	0.108±0.011	-7±2
	0.2	80	95±3	0.234±0.012	-15±5
	0.3	75	99±1	0.280±0.014	-30±7
Твин-80—холестерин—БКБ-16*	0.1	98	108±1	0.140±0.010	-5±3

*Примечания.* Испытания ниосом проводили через 1 сут после их получения. \*Содержание катионного ПАВ 2 мас.%.

зацию ЭИ индометацина в полученных стабильных частицах, а также оценку скорости высвобождения загруженного вещества в условиях *in vitro*.

Для обеспечения максимальной загрузки ниосом была проведена серия экспериментов, в которых исходное содержание индометацина в системе составляло 0.1, 0.3 и 0.5%. Из данных таблицы 2 следует, что по мере увеличения содержания лекарственного вещества наблюдается снижение эффективности инкапсулирования. При этом рост количества введенного лекарства приводит к увеличению полидисперсности получающихся частиц и к снижению  $\zeta$ -потенциала системы, что может быть объяснено компенсацией заряда при включении в нее индометацина, который в условиях формирования ниосом при pH 6–7 практически полностью существует в анионной форме ( $pK_a$  индометацина 4.5)<sup>27</sup>. На основании полученных результатов (табл. 2) можно сделать вывод, что содержание индометацина в ниосомальной системе, равное 0.1%, является оптимальным. В этом случае для индивидуальных ниосом эффективность инкапсулирования составила 84%, в то время как введение в их состав катионного ПАВ позволяет связать до 98% индометацина. Можно предположить, что помимо распределения гидрофобного вещества в бислое ниосомы благоприятное влияние оказывают и электростатические взаимодействия между анионной формой индометацина и положительно заряженной частицей.

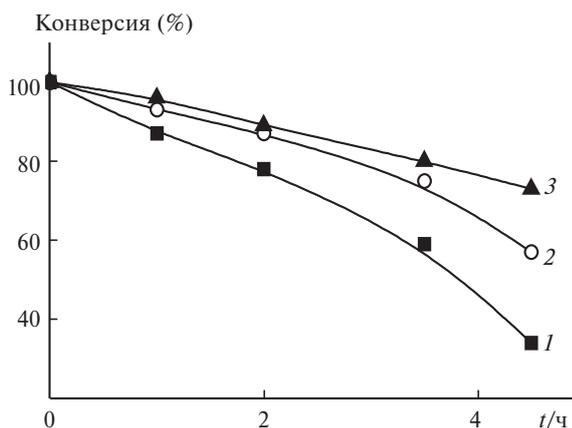
Еще одним важным свойством носителей лекарственных соединений является их способность постепенно высвобождать инкапсулированное вещество. Скорость выхода индометацина из ниосом контролировали методом диализа с последующим спектрофотометрическим определением концентрации высвобожденного препарата по изменению оптической плотности раствора при длине волны 320 нм (рис. 3). Показано, что при pH 6.86 свободный индометацин, помещенный в диализный мешок в виде водно-спиртового раствора, проходит через его поры во внешний раствор приблизительно за 5 ч. Из ниосом за это время в объемную среду выделяется не более 70% лекарственного препарата. Немодифицированные ниосомы оказываются более проницаемыми для индометацина, чем те, которые получены с использованием катионных ПАВ.



**Рис. 3.** Выход свободного и загруженного в ниосомы индометацина из диализного мешка (внешняя среда — фосфатный буфер, 0.1 моль · л<sup>-1</sup>, pH 6.86,  $T = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ): свободный индометацин (1); индометацин в ниосомах Твин-80—холестерин (2), индометацин в ниосомах Твин-80—холестерин—ЦТАБ (3) и индометацин в ниосомах Твин-80—холестерин—БКБ-16 (4).

При анализе полученных данных прежде всего отметим, что диализ загруженного индометацина в ниосомы протекает существенно медленнее, чем свободного, т.е. процессом, определяющим скорость, является диффузия препарата через оболочку ниосомальной системы. Этот факт предоставляет возможность использования ниосом для создания лекарственных форм с пролонгированным временем действия.

Одним из преимуществ систем доставки является защита лекарственных веществ от деградации. Известно, что молекула индометацина в водных растворах подвергается гидролизу<sup>28,29</sup>. При нейтральных значениях pH этот процесс протекает медленно, а в щелочных растворах значительно ускоряется. Можно предположить, что разложение индометацина может ускоряться и за счет гидролаз, присутствующих в биообъектах. Заключение в ниосому может разобщить индометацин и агрессивную окружающую среду и тем самым замедлить процесс гидролиза. В настоящей работе нами было проведено сопоставление скорости щелочного гидролиза свободного и загруженного в ниосомы индометацина. Процесс проводили при pH 10.0, используя в качестве аналитического



**Рис. 4.** Изменение степени конверсии индометацина во времени в условиях щелочного гидролиза (pH 10.0,  $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ): свободный индометацин (1); индометацин в ниосомах Твин-80—холестерин (2) и индометацин в ниосомах Твин-80—холестерин—БКБ-16 (3).

сигнала падение интенсивности поглощения в спектрах поглощения индометацина при 320 нм. Механизм щелочного гидролиза включает начальную атаку гидроксид-иона на амидную группу индометацина с последующим разложением тетракоординированного интермедиата<sup>30</sup>. Рисунок 4 иллюстрирует степень конверсии индометацина во времени. Из полученных данных следует, что щелочной гидролиз закапсулированного индометацина замедляется приблизительно в 1.5—2 раза по сравнению со свободным.

Таким образом, в ходе работы была подобрана простая и удобная методика получения однослойных ниосом, заключающаяся в гидратации тонкой пленки амфифильных соединений с последующей обработкой ультразвуком. Был оптимизирован состав ниосом, модифицированных катионными ПАВ, определены их физико-химические характеристики. Полученные катионные ниосомы с добавкой 2 мас. % карбаматсодержащего ПАВ использованы для инкапсулирования противовоспалительного препарата индометацин. Включение индометацина в такие ниосомы способно значительно улучшить растворимость этого лекарства в водных средах, а также увеличить его стабильность, обеспечивая защиту от деградации, что открывает новые перспективы использования таких систем для нужд медицины и фармакологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-30012).

Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

#### Список литературы

1. D. S. W. Benoit, C. T. Overby, K. R. Sims, Jr., M. A. Ackun-Farmmer, in *Biomaterials Science: An Introduction to Materials*

- in *Medicine*, Eds W. Wagner, Sh. Sakiyama-Elbert, G. Zhang, M. Yaszemski, Academic Press, New York, 2020; DOI: 10.1016/B978-0-12-816137-1.00078-7.
2. A. V. Vujačić Nikezić, A. M. Bondžić, V. M. Vasić, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2020, **151**, 105412; DOI:10.1016/j.ejps.2020.105412.
3. M. Seleci, D. Ag Seleci, R. Jonczyk, F. Stahl, C. Blume, T. Scheper, *BioNanoMaterials*, 2016, **17**, 33; DOI: 10.1515/bnm-2015-0030.
4. C. Saraiva, C. Praça, R. Ferreira, T. Santos, L. Ferreira, L. Bernardino, *J. Controlled Release*, 2016, **235**, 34; DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.05.044.
5. R. Thipparaboina, R. B. Chavan, D. Kumar, S. Modugula, N. R. Shastri, *Colloids Surf., B*, 2015, **135**, 291; DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.07.046.
6. R. R. Kashapov, Y. S. Razuvayeva, A. Y. Ziganshina, R. K. Mukhitova, A. S. Sapunova, A. D. Voloshina, L. Y. Zakharova, *Colloids Surf., B*, 2019, **175**, 351; DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.12.010.
7. M. Y. Koroleva, T. Y. Nagovitsina, D. A. Bidanov, O. S. Gorbachevski, E. V. Yurtov, *Resour.-Effic. Technol.*, 2016, **2**, 233; DOI: 10.1016/j.refitt.2016.10.013.
8. G. Bozzuto, A. Molinari, *Int. J. Nanomed.*, 2015, **10**, 975; DOI: 10.2147/IJN.S68861.
9. E. Guzmán, A. Mateos-Maroto, M. Ruano, F. Ortega, R. G. Rubio, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2017, **249**, 290; DOI: 10.1016/j.cis.2017.04.009.
10. J. Sun, C. Bi, H. M. Chan, S. Sun, Q. Zhang, Y. Zheng, *Colloids Surf., B*, 2013, **111**, 367; DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.06.032.
11. M. Geszke-Moritz, M. Moritz, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 2016, **68**, 982; DOI: 10.1016/j.msec.2016.05.119.
12. X. Ge, M. Wei, S. He, W.-E. Yuan, *Pharmaceutics*, 2019, **11**, Iss. 2, 55; DOI: 10.3390/pharmaceutics11020055.
13. D. A. Seleci, M. Seleci, J.-G. Walter, F. Stahl, Th. Scheper, *J. Nanomater.*, 2016, **3**, 7372306; DOI: 10.1155/2016/7372306.
14. A. Ritwiset, S. Krongsuk, J. R. Johns, *Appl. Surf. Sci.*, 2016, **380**, 23; DOI: 10.1016/j.apsusc.2016.02.092.
15. V. Gugleva, S. Titeva, S. Rangelov, D. Momekova, *Int. J. Pharm.*, 2019, **567**, 118431; DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.06.022.
16. G. Puras, M. Mashal, J. Zárate, M. Agirre, E. Ojeda, S. Grijalvo, R. Eritja, A. Diaz-Tahoces, G. M. Navarrete, M. Avilés-Trigueros, *J. Control. Release*, 2014, **174**, 27; DOI: 10.1016/j.jconrel.2013.11.004.
17. B. Nasser, *Int. J. Pharm.*, 2005, **300**, 95; DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.05.009.
18. A. B. Mirgorodskaya, R. A. Kushnazarova, S. S. Lukashenko, A. D. Voloshina, O. A. Lenina, L. Ya. Zakharova, O. G. Sinyashin, *J. Mol. Liq.*, 2018, **269**, 203; DOI: 10.1016/j.molliq.2018.08.007.
19. А. Б. Миргородская, С. С. Лукашенко, Р. А. Кушназарова, Р. Р. Кашапов, Л. Я. Захарова, О. Г. Синяшин, *Журн. орган. химии*, 2018, 985 [A. B. Mirgorodskaya, S. S. Lukashenko, R. A. Kushnazarova, R. R. Kashapov, L. Ya. Zakharova, O. G. Sinyashin, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, 2018, **54**, 987; DOI: 10.1134/S1070428018070023].
20. P. Chaikul, N. Khat-Udomkiri, K. Iangthanasat, J. Manosroi, A. Manosroi, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2019, **131**, 39; DOI: 10.1016/j.ejps.2019.02.008.
21. Е. И. Яцкевич, А. Б. Миргородская, Л. Я. Захарова, О. Г. Синяшин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2015, 2232 [E. I. Yackevich, A. B. Mirgorodskaya, L. Ya. Zakharova, O. G. Sinyashin, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2015, **64**, 2232; DOI: 10.1007/s11172-015-1143-8].
22. L. Basiria, Gh. Rajabzadeh, A. Bostan, *LWT*, 2018, **84**, 471; DOI: 10.1016/j.lwt.2017.06.009.

23. A. Marwa, S. Omaima, E. L. G. Hanaa, A.-S. Mohammed, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2013, **4**, 1757.
24. D. A. Kuznetsova, D. R. Gabdrakhmanov, S. S. Lukashenko, L. R. Ahtamyanova, I. R. Nizameev, M. K. Kadirov, L. Ya. Zakharova, *Colloids Surf., B*, 2019, **178**, 352; DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.03.025.
25. S. Honary, F. Z. Mazandaran, *Tropical J. Pharm. Res.*, 2013, **12**, 265; DOI: 10.4314/tjpr.v12i2.20.
26. H. van de Waterbeemd, B. Testa, *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption, and Bioavailability*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008, 649 pp.
27. A. Nokhodchi, Y. Javadzadeh, M. R. Siahi-Shadbad, M. Barzegar-Jalali, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2005, **8**, 18.
28. A. H. Kahns, P. B. Jensen, N. Mørk, H. Bundgaard, *Acta Pharm. Nord.*, 1989, **1**, 327.
29. K. Chiba, M. Takahashi, N. Hayase, Sh. Akutsu, Sh. Inagaki, *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, 1992, **18**, 43; DOI: 10.5649/jjphcs1975.18.43.
30. A. S. Al-Ayed, M. S. Ali, H. A. Al-Lohedan, A. M. Al-Sulaim, Z. A. Issa, *J. Saudi Chem. Soc.*, 2014, **18**, 77; DOI: 10.1016/j.jscs.2011.05.017.

Поступила в редакцию 12 ноября 2020;  
после доработки — 28 декабря 2020;  
принята к публикации 14 января 2021