

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ МАЗИ НА БАЗЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ АСТРАГАЛА СЕРПОПЛОДНОГО

З. Н. Богатырева¹, М. А. Огай¹, Э. Ф. Степанова¹, А. С. Беленова², М.-Б. М. Оздоев³, Н. Л. Нам⁴

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

⁴Российский Государственный Аграрный Университет – МСХА имени К.А. Тимирязева

Поступила в редакцию 23.10.2017 г.

Аннотация. На основе липосом, содержащих спирто-водное извлечение из астрагала серпоплодного была сконструирована трансдермальная мазь. Был проведен выбор оптимальной основы-носителя с использованием биофармацевтических методик *in vitro*. В итоге было установлено, что оптимальным гелеобразователем является сплав полиэтиленгликоля-400 (ПЭГ-400) и полиэтиленоксида-1500 (ПЭО-1500) (1:1). Определена оптимальная концентрация для действующей композиции (10% липосом для введения в мазевую основу). Выбор концентрации был осуществлен на основании сравнительных результатов определения степени высвобождения флавоноидов *in vitro*. Был проведен ряд критериальных определений – реакции подлинности, определение однородности, pH, спектрофотометрия для количественного определения содержания флавоноидов в мази и установлены сроки годности. Дальнейшие исследования будут направлены на биологические и фармакологические исследования сконструированной мази.

Сам по себе факт трансдермальной доставки БАВ к органу-мишени, в данном случае – почкам, является уникальной возможностью пролонгированного влияния на ход заболевания, точности дозирования, длительного использования при хроническом течении.

Включение в структуру мази липосом, полученных на основе спирто-водного извлечения из астрагала серпоплодного позволило дополнительно использовать преимущества липосом, как средств адресной доставки.

Липосомы получали методом «обращения фаз и озвучивания», так как метод инъекции оказался не эффективным.

В качестве носителей для разрабатываемой мази изучали только гидрофильные составы основ для сохранения целостности липидных везикул в виде липосом, содержащих спирто-водное извлечение из астрагала серпоплодного.

Разрабатываемая мазевая основа представляла сплав ПЭГ-400 и ПЭО-1500. Полиэтиленгликоли применяют в косметической и фармацевтической промышленности в качестве связующего вещества. Уникальные свойства ПЭГ-400 и ПЭО-1500 обуславливают их широкое промышленное, биотехнологическое и клиническое применение. Полиэтиленгликоли обладают высокой растворяющей способностью к веществам как гидрофильного, так и гидрофобного характера, что позволяет использовать их в качестве эффективной основы при создании лекарственных средств, в том числе трансдермальных.

Ключевые слова: липосомы, спирто-водное извлечение, мазь, астрагал серпоплодный, робинин, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, микробиологические исследования, флавоноиды, основа-носитель.

Хроническое течение пиелонефрита и гломерулонефрита чаще других являются причиной появления острой почечной недостаточности. Хроническое течение болезни позволяет развиваться

необратимым процессам в почках. Происходит нарушение выделительной функции, и появляется уремия вследствие того, что накопились азотистые продукты обмена. На начальной стадии развития симптомы практически отсутствуют, отклонения можно установить только благодаря специальным

© Богатырева З. Н., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Беленова А. С., Оздоев М.-Б. М., Нам Н. Л., 2018

анализам. К сожалению, только когда уже разрушено 90% нефронов, начинают проявляться симптомы заболевания [1, 2, 3, 4].

Анализ данных литературы показал, что из мягких лекарственных форм, хорошо себя зарекомендовал препарат Фитолизин.

Фитолизин – комбинированный препарат растительного происхождения, оказывающий разноплановое действие на организм. Действие его обусловлено входящими в состав препарата эфирными маслами и травами. Фитолизин оказывает противовоспалительное, противомикробное действие, мочегонное, обезболивающее, спазмолитическое. Способствует выведению мелких камней и "песка" из почек и мочевого пузыря, и предупреждает их новое образование. Используется для лечения (как самостоятельный препарат, или в составе комплексной терапии) ряда заболеваний мочевыводящих путей: острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей (уретрит, цистит, пиелонефрит, простатит); мочекаменной болезни (особенно при противопоказаниях к хирургическому лечению) – при камнях в почках и в мочевом пузыре или мочеточниках. Используется также для профилактики рецидивов уролитиаза (образования камней) [5].

Однако, данный препарат имеет целый ряд противопоказаний: возможные аллергические реакции в виде высыпаний на коже, невозможность применять при остром нефрите, гломерулонефрите, нефрозах, почечной недостаточности, сердечной недостаточности; гастрите (учитывая, что принимается перорально) и язвенной болезни, желчекаменной болезни; гепатите, панкреатите, для снятия отеков. Иногда отмечается тошнота, жидкий стул, рвота. Препарат имеет выраженный фототоксический эффект из-за формирования повышения чувствительности к ультрафиолетовым лучам. Кроме всего вышеперечисленного, не является пролонгированным препаратом.

Трансдермальные терапевтические системы обеспечивают альтернативный способ назначения препаратов, которые не могут быть введены иначе, или их традиционный пероральный путь введения менее эффективен из-за их нестабильности в ЖКТ, узкого терапевтического коридора или короткого периода полувыведения. В ТТС лекарственная молекула диффундирует из медикамента в поверхность кожи, затем препарат проходит сквозь роговой слой и достигает эпидермиса, а потом и дермы, где васкулярная сеть переносит его молекулы к органам [6, 7, 8].

Целью настоящей работы является разработка трансдермальной пролонгированной мази на ос-

нове извлечений из астрагала серпоплодного.

Сам по себе факт трансдермальной доставки БАВ к органу-мишени, в данном случае – почкам, является уникальной возможностью пролонгированного влияния на ход заболевания, точности дозирования, длительного использования при хроническом течении.

Включение же в структуру мази липосом, полученных на основе спирто-водного извлечения из астрагала серпоплодного позволило дополнительно использовать преимущества липосом, как средств адресной доставки [9-13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Липосомы получали методом «обращения фаз и озвучивания», так как метод инъекции оказался не эффективным [14-18].

В качестве носителей для разрабатываемой мази изучали гидрофильные составы основ для сохранения целостности липидных везикул в виде липосом, содержащих спирто-водное извлечение из астрагала серпоплодного. Гидрофобные основы не рассматривали, так как они в силу своей природной структуры, не могут способствовать сохранности липидной оболочки липосом [19-20].

Извлечения вводили из расчета 10 г на 100 г получаемого конечного продукта.

Биофармацевтический анализ высвобождения полифенольных соединений из мазевой основы был выбран наиболее близкий к условиям *in vivo* – метод диффузии в агар.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка уровня включения спирто-водного извлечения из астрагала серпоплодного в липосомы представлен в таблице 1.

Таблица 1.
Оценка уровня включения спирто-водного извлечения из астрагала серпоплодного в липосомы, полученные различными методами

Метод получения липосом	Уровень включения, % ($M \pm m$)
Обращение фаз и озвучивание	65.0 ± 7.0
Инъекция	17.3 ± 1.5

Приготовление мазевой основы проводили сплавлением полиэтиленгликоля 400 (ПЭГ-400) и полиэтиленоксида 1500 (ПЭО-1500) при температуре – 60-70°C. Полученную мазевую основу медленно перемешивали и фильтровали через бязевый фильтр. Затем в рассчитанное количество

расплавленной основы частями добавляли 10% от общего количества мази липосомальную эмульсию со спирто-водным извлечением из астрагала серпоплодного, при вращающейся со скоростью 30 об/мин. мешалке в течение 30 - 40 минут до получения однородной по всему объему массы.

С целью подтверждения того, что при производстве мази, сопровождающемся нагреванием, не произошло разрушение биологически активных веществ, провели идентификацию фенольных соединений методом СФ.

Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на робинин

Максимумы поглощения окрашенных продуктов реакции суммы флавоноидов с $AlCl_3$ представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Максимумы поглощения окрашенных продуктов реакции с $AlCl_3$

Исследуемый образец	Максимум поглощения, нм
РСО робинина	354 ± 2 нм
Мазь, содержащая липосомы со спирто-водным извлечением из астрагала серпоплодного	354 ± 2 нм
Основа (сплав ПЭО-400 и ПЭО-1500)	нет максимума

Результаты определения содержания суммы флавоноидов в мази, содержащей липосомы со спирто-водным извлечением из астрагала серпоплодного в пересчете на робинин приведены в таблице:

Таблица 3.

Содержание суммы флавоноидов в мази, содержащей липосомы со спирто-водным извлечением из астрагала серпоплодного

№ п/п	Навеска мази, г	$A_{иссл}$	$A_{со}$	Количество флавоноидов в навеске мази, %
1	1.001	0.4734	0.4268	2.77
2	1.002	0.5012		2.93
3	1.003	0.5137		3.00
4	1.005	0.5250		3.06
5	1.001	0.4734		2.77
6	1.003	0.5137		3.00

Таким образом, содержание флавоноидов в пересчете на робинин в мази, содержащей липосомы со спирто-водным извлечением из астрагала серпоплодного, составило 2.92 ± 0.15 %.

Определение однородности полученной мази - при просмотре полученных пятен невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаза) в четырех пробах не было обнаружено видимых частиц. В поле зрения микроскопа отсутствовали

частицы крупных размеров, что так же подтвердило однородность разработанных фитогелей.

Определение pH. В разработанной мази при разведении 1:10 водой pH должен находиться в интервале 6.0 – 7.5. По нормативным документам для дерматологических мазей pH должен быть равен 4.0 – 8.0. Повышение кислотности может свидетельствовать об изменении физико-химических свойств мази, понижение кислотности – о гидролизе сложноэфирных связей с высвобождением свободных кислот. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица 4.

Результаты определения pH

Показатель	Мазь
pH основы	6.50
pH мази	6.40
pH мази после двух месяцев хранения	6.45

Полученные значения pH, как основы, так и самой мази, являются наиболее оптимальными («комфортными») для нанесения (не вызывают раздражения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе липосом, содержащих спирто-водное извлечение из астрагала серпоплодного была сконструирована трансдермальная мазь. Был проведен выбор оптимальной основы-носителя с использованием биофармацевтических методик *in vitro*. В итоге было установлено, что оптимальным гелеобразователем является сплав полиэтиленгликоля-400 (ПЭГ-400) и полиэтиленоксида-1500 (ПЭО-1500) (1:1). Определена оптимальная концентрация липосом для действующей композиции (10% липосом для введения в мазевую основу). Выбор концентрации был осуществлен на основании сравнительных результатов определения степени высвобождения флавоноидов *in vitro*. Был проведен ряд критериальных определений – реакции подлинности, определение однородности, pH, спектрофотометрия для количественного определения содержания флавоноидов в мази и установлены сроки годности. Дальнейшие исследования будут направлены на биологические и фармакологические исследования сконструированной мази.

Сам по себе факт трансдермальной доставки БАВ к органу-мишени, в данном случае – почкам, является уникальной возможностью пролонгированного влияния на ход заболевания, точности дозирования, длительного использования при хроническом течении.

Включение же в структуру мази липосом, по-

лученных на основе спирто-водного извлечения из астрагала серпоплодного позволил дополнительно использовать преимущества липосом, как средств адресной доставки.

Липосомы получали методом «обращения фаз и озвучивания», так как метод инъекции оказался не эффективным.

В качестве носителей для разрабатываемой мази изучали только гидрофильные составы основ для сохранения целостности липидных везикул в виде липосом, содержащих спирто-водное извлечение из астрагала серпоплодного.

Разрабатываемая мазевая основа представляла сплав ПЭГ-400 и ПЭО-1500. Полиэтиленгликоли применяют в косметической и фармацевтической промышленности в качестве связующего вещества. Уникальные свойства ПЭГ-400 и ПЭО-1500 обуславливают их широкое промышленное, биотехнологическое и клиническое применение. Полиэтиленгликоли обладают высокой растворяющей способностью к веществам как гидрофильного, так и гидрофобного характера, что позволяет использовать их в качестве эффективной основы при создании лекарственных средств, в том числе трансдермальных

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рябов С.И. Нефрология : Руководство для врачей. СПб., СпецЛит, 2000, 672 с.
2. Маколкин В.И., Овчаренко С.И. Внутренние болезни. Москва. Медицина. 1989. 616 с.
3. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Урология. Москва. ГЭОТАР – Медиа. 2011. 480 с.
4. Мизина П.Г. // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004. №1. С. 176-183.
5. Васильева О.В., Любичский О.Б., Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 1998. Т. 15. № 2. С. 177-183.
6. Жигальцев И.В., Колосов С.Н., Каплун А.П., Кучеряну В.Г., Юрасов В.В., Швецов В.И. // Биоорганическая химия. 1999. Т. 25. № 5. С. 393-397.
7. Костецкий И.Е., Кордюм В.А. // Biopolymers and Cell. 1987. Т. 3. № 1. С. 35-40
8. Гулая Н.М., Волков Г.Л., Говсеева Н.Н., Артеменко И.П. // The Ukrainian Biochemical Journal. 1987. Т. 59. № 4. С. 64-69.
9. Fu J., Wang Z., Huang L., Zheng S., Wang D., Chen S., Zhang H., Yang S. // Phytotherapy research : PTR. 2014. pp. 16-20.
10. Elan R Alford; Stormy D Lindblom; Marco Pittarello; John L Freeman; Sirine C Fakra; Matthew A Marcus; Corey Broeckling; Elizabeth A H Pilon-Smits; Mark W Paschke. // American Journal of Botany. 2014. V. 101. pp. 100-105.
11. Yaroslavov A.A., Sybachin A.V., Zaborova O.V., Zezin A.B., Talmon Y., Ballauff M., Menger F.M. // Adv Colloid Interface Sci. 2015, Sep. – pp. 86-92.
12. Wenyuan Yin, Charles W. Kimbrough, Jorge G. Gomez-Gutierrez, Christopher T. Burns, Phillip Chuong, William E. Grizzle and Lacey R. McNally // J Nanobiotechnology. 2015. pp. 203-204.
13. O Perumal; S N Murthy; Y N Kalia // Skin pharmacology and physiology. 2013. pp. 111.
14. JR Walter, S Xu // Drug Discov Today. 2015. pp. 201-202.
15. F. Helal, ME Lane // Eur J Pharm Biopharm. 2014. pp. 153-154.
16. Monika Dzieciuch, Sami Rissanen, Natalia Szydłowska, Alex Bunker, Marta Kumorek, Dorota Jamróz, Ilpo Vattulainen, Maria Nowakowska, Tomasz Róg, and Mariusz Kepczynski // J Phys Chem B. 2015. pp. 84-88.
17. Shrinkage of pegylated and non-pegylated liposomes in serum
18. Joy Wolfram, Krishna Suri, Yong Yang, Jianliang Shen, Christian Celia, Massimo Fresta, Yuliang Zhao, Haifa Shen, Mauro Ferrari // Colloids Surf B Biointerfaces. 2014. pp. 90-99.
19. Saeed ShojaeiParastou EmamiAhmad MahmoodYemisi RowaiyeAlusine DukulayWaseem KaialyIain CummingAli NokhodchiEmail // AAPS PharmSciTech. 2015. pp. 142-143.
20. Yoshinori Yamaguchi, Zhenqing Li , Xifang Zhu, Chenchen Liu, Dawei Zhang, Xiaoming Dou // PLoS One. 2015. pp. 84-85.
21. Li Q. // Can J Physiol Pharmacol. 2015. pp. 51-55.

Пятигорский медико-фармацевтический институт

Богатырева З. Н., заочная аспирантка кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

Тел.: +7 903 146-77-19

E-mail: z.bogat@yandex.ru

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute
Bogatyreva Z. N., correspondence postgraduate student of the department of pharmaceutical technology with a course in medical biotechnology*

Ph.: +7 903 146-77-19

E-mail: z.bogat@yandex.ru

Богатырева З. Н., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Беленова А. С., Оздоев М.-Б. М., Нам Н. Л.

Огай М. А., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, доктор фармацевтических наук

Тел.: +7 988116-35-75

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Ogay M. A., Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology, Doctor of Pharmaceutical Sciences

Ph.: +7 988116-35-75

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Степанова Э. Ф., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, доктор фармацевтических наук

Тел.: +7 928 919-83-35

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Stepanova E. F., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a Course in Medical Biotechnology

Тел.: +7 928 919-83-35

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Воронежский государственный университет
Беленова А. С., кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

Тел.: +7 900 303-50-83

E-mail: belenova@pharm.vsu.ru

Voronezh state University

Belenova A. S., PhD, Assistant Professor, Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

Тел.: +7 900 303-50-83

E-mail: belenova@pharm.vsu.ru

Омский государственный медицинский университет

Оздоев М.-Б. М., ассистент кафедры фармации

Тел.: +7 908 108-18-81

E-mail: ozdov93@mail.ru

Omsk State Medical University

Ozdov M.-B. M., PhD, Assistant Professor, Department of pharmacy

Тел.: +7 908 108-18-81

E-mail: ozdov93@mail.ru

Российский Государственный Аграрный Университет – МСХА имени К.А.Тимирязева

Нам Н.Л., кандидат химических наук, доцент кафедры химии

Тел. +7 926 303-08-05

E-mail: namnl@rambler.ru

Russian State Agrarian University - Moscow Timiryazev Agricultural Academy

Nam N.L., PhD, CSci, Associate professor, Department of Chemistry

Ph.: +7 926 303-08-05

E-mail: namnl@rambler.ru

DEVELOPMENT AND STUDY OF TRANS-DERMAL MAZIS ON THE BASIS OF THE AMOUNT OF FLAVONOIDS OF ASTRAGAL SERPOPLODNOGO

Z. N. Bogatyreva¹, M. A. Ogay¹, E. F. Stepanova¹, A. I. Slivkin², M.-B. M. Ozdov³, N. L. Nam⁴

¹Pyatigorsky Medical and Pharmaceutical Institute - branch of FGBOU VO VolgGMU MZ RF

²FGBOU VO "Voronezh State University"

³FGBOU VO "Omsk State Medical University"

⁴Russian State Agrarian University - Moscow Timiryazev Agricultural Academy

Abstract. On the basis of liposomes containing alcohol-water extract of Astragalus serpoplodnogo was designed transdermal ointment. Was conducted the choice of the optimal basis of the carrier using biopharmaceutical methods in vitro. In the end, it was found that the optimum gelling agent is an alloy poliatilenglikola-400 (PEG-400) and polyethylene oxide-1500 (PEO-1500) (1:1). Determined the optimal concentration for the current composition (10% liposomes for administration in an ointment base). The choice of the concentration was carried out based on the comparative results of determining the degree of liberation of flavonoids in vitro. Held a number of criterial definitions – response authentication, the definition of homogeneity, pH, spectrophotometry for the quantitative determination of flavonoids in

ointments and set expiration dates. Further research will focus on biological and pharmacological studies designed ointment.

The mere fact that transdermal delivery of biologically active substances to the target organ, in this case, the kidneys, is a unique opportunity prolonged influence on the course of the disease, accuracy of dosing, prolonged use in chronic course.

And the inclusion in the structure of ointments liposomes derived from alcohol-water extract of *Astragalus serpoplodnogo* allowed to use the advantages of liposomes as targeted delivery vehicles.

Liposomes were obtained by the method "treatment of the phases and scoring" as a method of injection was not effective.

As carriers for the developed ointments were studied only hydrophilic formulations of foundations to preserve the integrity of lipid vesicles in the form of liposomes containing alcohol-water extract of *Astragalus serpoplodnogo*.

Develop ointment the Foundation was an alloy of PEG-400 and PEO-1500. The polyethylene glycols used in the cosmetic and pharmaceutical industry as binder. The unique properties of PEG-400 and PEO-1500, determines their widespread industrial, biotechnological and clinical applications. The polyethylene glycols have a high solvent capacity for substances with both hydrophilic and hydrophobic character that allows you to use it as an effective basis for the development of drugs, including transdermalnyj.

Keywords: liposomes, alcohol-aqueous extract, ointment, *astragalus seroplodny*, robinin, polyethylene glycol, polyethylene oxide, microbiological studies, flavonoids, carrier-base.

REFERENCES

1. Rjabov S.I. *Nefrologija : Rukovodstvo dlja vrachej*. SPb., SpecLit, 2000, 672 s.
2. Makolkin V.I., Ovcharenko S.I. *Vnutrennie bolezni*. Moskva. Medicina. 1989. 616 s.
3. Al'-Shukri S.H., Tkachuk V.N. *Urologija*. Moskva. GJeOTAR – Media. 2011. 480 s.
4. Mizina P.G. // *Vestnik VGU. Serija: Himija. Biologija. Farmacija*. 2004. №1. S. 176-183.
5. Vasil'eva O.V., Ljubickij O.B., Klebanov G.I., Vladimirov Ju.A. // *Biologicheskie membrany: Zhurnal membranoj i kletочноj biologii*. 1998. T. 15. № 2. S. 177-183.
6. Zhigal'cev I.V., Kolomejchuk S.N., Kaplun A.P., Kucherjanu V.G., Jurasov V.V., Shvec V.I. // *Bioorganicheskajahimija*. 1999. T.25.№5. S.393-397.
7. Kosteckij I.E., Kordjum V.A. // *Biopolymers and Cell*. 1987. T. 3. № 1. S. 35-40
8. Gulaja N.M., Volkov G.L., Govseeva N.N., Artemenko I.P. // *The Ukrainian Biochemical Journal*. 1987. T. 59. № 4. S. 64-69.
9. Fu J., Wang Z., Huang L., Zheng S., Wang D., Chen S., Zhang H., Yang S. // *Phytotherapy research: PTR*. 2014. pp. 16-20.
10. Elan R Alford; Stormy D Lindblom; Marco Pittarello; John L Freeman; Sirine C Fakra; Matthew A Marcus; Corey Broeckling; Elizabeth A H Pilon-Smits; Mark W Paschke. // *American Journal of Botany*. 2014. V. 101. pp. 100-105.
11. Yaroslavov A.A., Sybachin A.V., Zaborova O.V., Zezin A.B., Talmon Y., Ballauff M., Menger F.M. // *Adv Colloid Interface Sci*. 2015, Sep. – pp. 86-92.
12. Wenyan Yin, Charles W. Kimbrough, Jorge G. Gomez-Gutierrez, Christopher T. Burns, Phillip Chuong, William E. Grizzle and Lacey R. McNally // *J Nanobiotechnology*. 2015. pp. 203-204.
13. O Perumal; S N Murthy; Y N Kalia // *Skin pharmacology and physiology*. 2013. pp. 111.
14. JR Walter, S Xu // *Drug Discov Today*. 2015. pp. 201-202.
15. F. Helal, ME Lane // *Eur J Pharm Biopharm*. 2014. pp. 153-154.
16. Monika Dzieciuch, Sami Rissanen, Natalia Szydłowska, Alex Bunker, Marta Kumorek, Dorota Jamróz, Ilpo Vattulainen, Maria Nowakowska, Tomasz Róg, and Mariusz Kepczynski // *J Phys Chem B*. 2015. pp. 84-88.
17. Shrinkage of pegylated and non-pegylated liposomes in serum
18. Joy Wolfram, Krishna Suri, Yong Yang, Jianliang Shen, Christian Celia, Massimo Fresta, Yuliang Zhao, Haifa Shen, Mauro Ferrari // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014. pp. 90-99.
19. Saeed ShojaeeParastou EmamiAhmad MahmoodYemisi RowaiyeAlusine DukulayWaseem KaialyIain CummingAli NokhodchiEmail // *AAPS PharmSciTech*. 2015. pp. 142-143.
20. Yoshinori Yamaguchi, Zhenqing Li , Xifang Zhu, Chenchen Liu, Dawei Zhang, Xiaoming Dou // *PLoS One*. 2015. pp. 84-85.
21. Li Q. // *Can J Physiol Pharmacol*. 2015. pp. 51-55.