

УДК 577.171.7.014:615.357.012.1:615.277.3.012

Е.В. Санарова¹, А.В. Ланцова¹, Чжан Си², М.В. Дмитриева¹, А.П. Полозкова¹, О.Л. Орлова¹,
З.С. Шпрах¹, М.П. Киселева¹, Л.М. Борисова¹, З.С. Смирнова¹, Н.А. Оборотова¹

**РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНАЛОГА ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ГОРМОНА
СОМАТОСТАТИНА, ОБЛАДАЮЩЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Контактная информация

Санарова Екатерина Викторовна, к.фарм.н., старший научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм НИИ ЭДиТО

адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, 24; тел.: +7(499)612-81-92

e-mail: sanarova8686@mail.ru

Статья поступила 12.10.2015, принята к печати 27.11.2015.

Резюме

В настоящее время аналоги гормона соматостатина вызывают все больший интерес в связи с их активностью в отношении гормонозависимых опухолей, что обуславливает необходимость разработки отечественных препаратов, относящихся к данной группе. В лаборатории химического синтеза НИИ ЭДиТО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России синтезирован новый отечественный пентапептид, АГГС. В ходе предварительных исследований данной субстанции продемонстрирована достаточно высокая противоопухолевая активность АГГС на перевиваемых солидных опухолях мышей. В связи с нерастворимостью данного вещества в воде в качестве альтернативной ЛФ предложена липосомальная, позволяющая повысить биодоступность данного препарата за счет возможности его внутривенного введения, увеличить терапевтическую эффективность и снизить побочные эффекты, путем повышения избирательности действия на опухолевые клетки.

В ходе экспериментов, посвященных разработке липосомальной лекарственной формы АГГС, создана предварительная модель, содержащая в качестве основных компонентов липосомального бислоя яичный лецитин и полиэтиленгликоль-2000-дистеароилфосфатидил-этанолламин в молярных соотношениях 72/1 и в качестве криопротектора сахарозу. При отработке технологических параметров процесса получения ЛФ выяснено, что для обеспечения приемлемого размера получаемых фосфолипидных везикул необходимо порядка 7 циклов экстракции. Отсутствие стабильности липосомальной дисперсии выбранного состава в процессе хранения привело к решению этой проблемы с помощью лиофилизации, которая сохраняла физико-химические показатели ЛФ на первоначальном уровне.

Доказана эффективность данной модельной ЛФ на перевиваемой опухоли мышей – аденокарциноме молочной железы Са-755, которая составила более 60 % ТРО при дозе 5 мг/кг и более 80 % ТРО при дозе 20 мг/кг. Полученные данные биологических экспериментов указывают на перспективность дальнейшего исследования и усовершенствования липосомальной ЛФ с целью получения высокоэффективного отечественного противоопухолевого препарата из группы аналогов соматостатина.

Ключевые слова: аналог гипоталамического гормона соматостатина, липосомы, лекарственная форма, технология получения.

E.V. Sanarova¹, A.V. Lantsova¹, Zhang Xi², M.V. Dmitrieva¹, A.P. Polozkova¹, O.L. Orlova¹,
Z.S. Shprakh¹, M.P. Kiseleva¹, L.M. Borisova¹, Z.S. Smirnova¹, N.A. Oborotova¹

**DEVELOPING A MODEL OF LIPOSOMAL FORMULATION
OF A NEW NATIONAL ANALOGUE HYPOTHALAMIC HORMONE SOMATOSTATIN,
WHICH HAS ANTI-TUMOR ACTIVITY**

¹FSBI «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Abstract

At present, the hormone somatostatin analogues is increasing interest in connection with their activity against hormone-dependent tumors, which leads to the need to develop domestic drugs belonging to this group. In the laboratory of chemical synthesis Institute of experimental diagnostics and chemotherapy of FSBI «N.N. Blokhin RCRC» synthesized new domestic pentapeptide somatostatin analogue of hypothalamic hormone (AGGS). In preliminary studies of this substance demonstrated sufficiently high antitumor activity AGGS on transplanted solid tumors of mice. Due to the insolubility of the substance in the water as an alternative liposomal formulation proposed, allowing to increase the

bioavailability of the drug due to the possibility of intravenous administration, increased therapeutic efficacy and reduce side effects, by improving the selectivity of action against tumor cells.

During experiments on the development of the liposomal formulation AGGS pre-established model containing as essential components of the liposomal bilayer and egg lecithin PEG-2000-DSPE in a molar ratio 72/1 and as a cryoprotectant - sucrose. In developing the technological parameters of the process of obtaining dosage form (LF) found that for an acceptable size derived phospholipid vesicles needs about 7 cycles extrusion. The lack of stability of liposomal dispersion selected composition during storage has led to this problem by means of freeze-drying, which kept the physico-chemical parameters LF at the initial level.

The efficacy of the model LF on transplantable tumors of mice - breast adenocarcinoma Ca-755, which was more than 60 % of ITG at a dose of 5 mg / kg and more than 80 % ITG with 20 mg / kg. The findings of biological experiments indicate the prospects for further research and improvement liposomal LF to produce high-performance domestic anticancer drug from the group of somatostatin analogues.

Key words: hypothalamic hormone somatostatin analogue, liposomes, dosage form, technology of production.

Введение

Несмотря на широкий спектр химиотерапевтических препаратов, применяемых в современной терапии злокачественных новообразований, главным ограничением для применения в клинической практике является выраженная токсичность большинства из них. Это обуславливает перспективность поиска, изучения и разработки лекарственных форм на основе субстанций, обладающих высокой противоопухолевой активностью, но менее выраженными побочными эффектами. К таким веществам относят аналоги пептидного гормона гипоталамуса соматостатина, который, как известно, ингибирует высвобождение гормона роста, тиреотропина, глюкагона, инсулина, гастрина, а также подавляет пролиферацию многих нормальных и опухолевых клеток [16].

Механизм антипролиферативного действия соматостатинов имеет два компонента: прямой и опосредованный. Прямое противоопухолевое действие обусловлено связыванием с рецепторами соматостатина на поверхности опухолевых клеток и реализуется путем ингибирования клеточного цикла и эффектов ростовых факторов, а также путем индукции апоптоза. Опосредованное противоопухолевое действие обусловлено ингибированием ангиогенеза и высвобождения ростовых факторов и гормонов [4].

В настоящее время в клинической практике широко применяются такие аналоги соматостатина, как октреотид и лантреотид [17]. Показаниями к их применению в онкологии являются эндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, терапия гормонорезистентного рака предстательной железы. Имеются сообщения об антипролиферативной активности аналогов соматостатина в отношении рака молочной железы, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы. Таким образом, создание новых соединений группы соматостатина, изучение их механизма действия и спектра антипролиферативной активности, а также разработка их лекарственных форм является перспективным направлением современной науки.

В лаборатории химического синтеза НИИ ЭДнТО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздра-

ва России синтезирован новый отечественный пептид АГГС. В ходе предварительных исследований данной субстанции выявлена гормональная активность АГГС: он подавлял секрецию соматотропного гормона и пролактина.

Также была продемонстрирована высокая противоопухолевая активность АГГС на перевиваемых солидных опухолях мышей: ДМБА-индуцированных опухолях молочной железы крыс, аденокарциноме предстательной железы крыс R-3327-H и перевиваемом раке молочной железы человека РМ-1 у бестимусных мышей [15].

В связи с гидрофобной природой данного препарата на его основе была разработана таблетированная лекарственная форма, которая продемонстрировала выраженный противоопухолевый эффект (ТРО более 65 %) на моделях солидных опухолей мышей – РШМ-5, Ca-755, АКАТОЛ.

Однако для снижения побочных эффектов и расширения спектра препаратов из этой группы в качестве перспективной предложена липосомальная лекарственная форма АГГС. Выбор липосом в качестве систем доставки для данного препарата обусловлен такими их положительными характеристиками как повышение биодоступности гидрофобных веществ [1; 2; 10–13], увеличение терапевтической эффективности новых и широко применяемых противоопухолевых субстанций [3; 5; 6; 8], в частности за счет повышения избирательности действия [7; 9; 14].

Материалы и методы

Материалы

АГГС (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России); яичный лецитин Е РС S (Lipoid, Германия); холестерин (Sigma, Япония); PEG-2000-DSPE (Lipoid, Германия); сахароза (Химмед, Россия); хлороформ (Химмед, Россия); спирт этиловый 95 % (ФС 42-3072-94).

Приборы и аппаратура

Роторный испаритель BÜCHI Rotavapor R-200 (BÜCHI Labortechnik AG, Швейцария); наносайзер Nicomp 380 Submicron Particle Sizer (Particle Sizing Systems, США); экструдер LIPEX™ Northern Lipids, Inc.; Lipex Biomembranes, Inc., Канада); весы

Sartorius LA 1200 S (Sartorius AG, Германия); нейлоновые мембранные фильтры N66 диаметром 25 мм с размером пор 0,45 и 0,22 мкм (Pall Corporation, США; ООО Палл Евразия, Россия); установка сублимационной сушки "Edwards Minifast DO.2" (Ero Electronic S.p.A., Италия); ультразвуковая (УЗ) ванна Trassonic (Elma, Англия).

Приготовление липосомальной дисперсии

Для получения липосом АГТС использовали «пленочный» метод с модификацией для гидрофобных веществ. Ингредиенты липосомального бислоя яичный лецитин, холестерин, PEG-2000-DSPE растворяли в хлороформе. Субстанцию АГТС также растворяли в хлороформе и помещали в УЗ-ванну на несколько минут, а затем добавляли к раствору липидов. Полученный раствор переносили в круглодонную колбу и отгоняли растворитель при температуре выше температуры фазового перехода лецитина (+37 °С) на ротаторном испарителе до формирования однородной полупрозрачной липидной пленки. Полученную пленку сушили под вакуумом до полного удаления органического растворителя, а затем гидратировали раствором криопротектора. В результате формировалась дисперсия больших мультислойных (многослойных) липосом (БМЛ), которую измельчали с целью получения малых однослойных липосом (МОЛ) на экстрадере последовательно через нейлоновые фильтровальные мембраны с размером пор 0,45 мкм и 0,22 мкм.

Определение размеров липосом

На всех стадиях получения липосом производили измерение размера везикул на наносайзере Nicomp 380 Submicron Particle Sizer. При этом 1 мл липосомальной дисперсии (в случае с лиофилизатом его предварительно разбавляли 5,8 мл воды для инъекций) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили водой до метки. Далее отбирали 1 мл липосомальной дисперсии и переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем водой до метки. Полученный раствор помещали в кювету и проводили измерения.

Определение pH липосомальной дисперсии и лиофилизата

Проводили потенциометрическое определение значения pH в липосомальной дисперсии и лиофилизате. При измерении в лиофилизированной форме содержимое флакона разбавляли 6 мл воды для инъекций.

Определение количества препарата включенного в липосомальный бислой

В электронном спектре поглощения спиртового раствора субстанции АГТС в области от 200 до 800 нм обнаружены максимумы при 282±3 нм, 290±3 нм, причем наиболее интенсивным является пик на уровне 282±3 нм.

В связи с этим количественное содержание АГТС, включенного в липосомальный бислой, оп-

ределяли спектрофотометрически с использованием СО при длине волны 282±3 нм. Определению включения предшествовало отделение «невключившегося» гидрофобного препарата путем фильтрации через нейлоновые фильтровальные мембраны Pall с размером пор 0,22 мкм. Кроме того доказано, что другие ингредиенты, входящие в состав липосом, лецитин, холестерин и PEG-2000-DSPE также поглощают в этой области. В связи с этим измерения проводили против раствора сравнения, представляющего собой «пустые» липосомы, приготовленные согласно методике получения липосом АГТС, только без добавления действующего вещества.

Так как АГТС является гидрофобным веществом и при получении липосом включается непосредственно в липидный бислой, количество включенного препарата (КВП) определяли как соотношение концентрации препарата в липосомальной дисперсии после фильтрации к концентрации АГТС в липосомальной дисперсии, полученной после гидратации липидной пленки. Показатель выражали в процентах:

$$КВП = \frac{C_{\phi}}{C_{\pi}} \times 100\%, \text{ где}$$

КВП – количество включенного препарата, %;

C_{ϕ} – концентрация АГТС в дисперсии после фильтрации, мг/мл;

C_{π} – концентрация АГТС в дисперсии после получения, мг/мл.

Результаты и обсуждение

Выбор модельного состава липосом

Выбор компонентов для создания ЛЛФ АГТС основывался на их функциональном назначении. В качестве основного компонента, формирующего липосомальный бислой, использовали яичный лецитин, что объясняется наличием у него таких положительных с технологической и биологической точек зрения свойств как приемлемая температура фазового перехода (+ 37 °С), хорошая растворимость в органических растворителях, биосовместимость и природное происхождение. Холестерин вводили в состав липосом для придания бислою необходимого уровня жесткости и повышения стабильности фосфолипидных везикул в кровотоке. Кроме того, существует проблема, связанная с захватом липосом после введения в организм клетками ретикулоэндотелиальной системы, состоящей в основном из макрофагов, и быстрым выведением. Одним из способов предотвращения этого явления является создание stealth-липосом, поверхность которых гидрофильна за счет встраивания в билипидный слой фосфолипида, «сшитого» с ПЭГ, что приводит к повышению осмотического давления вокруг везикул и препятствует их сближению с клетками. Для создания stealth-липосом АГТС в его состав вводили полиэтиленгликоль-2000-дистеароилфосфатидилэтаноламин (PEG-

2000-DSPE). На базе этих трех компонентов получены модельные составы ЛЛФ. Качество этих составов оценивали по следующим основным параметрам – средний размер липосом после экструзии, рН липосомальной дисперсии, КВП и концентрация АГТС в липосомальной дисперсии. Полученные результаты приведены в табл. 1.

В связи с тем, что за счет особенностей строения стенки опухолевых сосудов в ней преимущественно накапливаются частицы, имеющие диаметр порядка 80-160 нм, данные размеры приняты в качестве оптимальных. Из предложенных модельных составов только составы № 6-8 позволили получить после проведения всех необходимых технологических операций липосомы со средним диаметром меньше 160 нм. Однако из трех составов с приемлемым размером везикул минимальные потери в результате экструзии и фильтрации, а соответственно – и самое высокое количество включенного препарата – наблюдали в составе №7, не содержащем холестерин. В составе №6 соотношение компонентов соответствовало составу №7, но при этом он еще содержал холестерин, что в свою очередь отрицательно сказалось на уровне КВП и концентрации препарата. Увеличение молярного содержания лецитина в составе №8 не позволило увеличить концентрацию препарата, в тоже время КВП по сравнению с составом № 7 снизилось с 96 % до 65 %. Представленные результаты экспериментов обосновывают предварительный выбор состава №7 в качестве объекта для проведения дальнейших исследований.

Выбор раствора для гидратации липидной плёнки

Поскольку добавление криопротектора, необходимого для проведения стабилизации липосом с помощью лиофилизации, может быть произведено как на стадии гидратации липидной пленки, если это не осложняет дальнейший технологический процесс, так и после экструзии липосомальной дисперсии, проводили исследования по выбору растворителя для гидратации липидной пленки, получаемой на первой технологической стадии в процессе наработки ЛЛФ. В качестве растворителей для этой цели выбрали воду для инъекций, как наиболее часто используемый индифферентный растворитель, и 8 %-ный р-р сахарозы, который использовали в качестве криопротектора. Оценку влияния растворителя на качество липосомальной дисперсии АГТС проводили по параметрам: внешний вид липосомальной дисперсии, средний размер липосом, рН липосомальной дисперсии. Результаты исследования приведены в табл. 2. Сравнивая качественные характеристики полученных липосомальных дисперсий можно сделать вывод о возможности введения криопротектора как на стадии гидратации липидной пленки, так и после экструзии. Однако отмечено, что при использовании в качестве р-ра для гидратации воды для инъекций процесс экструзии затрудняется из-за формирования густой липосомальной дисперсии с большим количеством пены. В связи с этим наиболее технологичен метод, при котором гидратация проводится р-ром криопротектора.

Разработка технологии получения ЛЛФ

После выбора р-ра для гидратации, оценивали влияние числа циклов экструзии через фильтры с размером пор 0,22 мкм на диаметр липосом. Оказалось, что проведение 7 циклов экструзии позволяет получить липосомы с оптимальным размером около 150 нм (табл. 3). При дальнейшем увеличении числа циклов экструзии уменьшения размеров липосом не отмечалось.

С целью оценки стабильности липосомальной дисперсии, полученной согласно выбранной выше технологии, проводили мониторинг показателей качества (размера липосом, значения рН, концентрации препарата в липосомальной дисперсии) при хранении при температуре +4 °С (табл. 4).

По истечении 3 недель хранения размеры липосом и концентрация препарата в липосомальной дисперсии сохранялись на первоначальном уровне, однако значение рН упало с 7,2 до 6,4. Дальнейшее хранение в течение еще 3 мес привело к выпадению осадка и снижению значения рН до 4,5, а концентрации препарата – на 14 % от первоначального значения. Приведенные данные свидетельствуют о нестабильности липосомальной дисперсии и необходимости проведения ее стабилизации с помощью процесса лиофилизации. В ходе лиофилизации с сахарозой в качестве наиболее эффективного криопротектора для липосомальных дисперсий значительного изменения размеров липосом не отмечалось (рис. 1 и 2).

Заключение

В ходе экспериментов, посвященных разработке ЛЛФ нового отечественного АГТС, создана модель, содержащая в качестве основных компонентов липосомального бислоя яичный лецитин и полиэтиленгликоль-2000-дистеароилфосфатидилэтаноламин в молярных соотношениях 72/1 и сахарозу в качестве криопротектора. При отработке технологических параметров процесса получения ЛЛФ выяснено, что для обеспечения приемлемого размера получаемых фосфолипидных везикул необходимо порядка 7 циклов экструзии. Отсутствие стабильности липосомальной дисперсии выбранного состава в процессе хранения привело к решению этой проблемы с помощью лиофилизации, которая сохраняла физико-химические показатели ЛЛФ на первоначальном уровне.

Доказана эффективность данной модельной ЛЛФ на перевиваемой опухоли мышей – аденокарциноме молочной железы Са-755, которая составила более 60 % ТРО при дозе 5 мг/кг и более 80 % ТРО при дозе 20 мг/кг. Полученные данные биологических экспериментов указывают на перспективность дальнейшего исследования и усовершенствования ЛЛФ с целью получения высокоэффективного отечественного противоопухолевого препарата из группы аналогов соматостатина.

Работа поддержана стипендией Президента РФ на 2015-2017 гг.

Таблица 1

Модельные составы липосомальной лекарственной формы АГТС

Состав №	Молярное соотношение компонентов в составе ЛЛФ		Средний Ø липосом, нм*	рН*	КВП, %*	Концентрация, мг/мл*
	препарат/лецитин	лецитин/холестерин/PEG-2000-DSPE				
1	1:33	36:14:1	Осадок	-	-	-
2	1:66	52:16:1	192	6,9	78	0,52
3	1:66	18:14:1	-	7,1	83	0,55
4	1:66	72:14:1	191	6,9	88	0,61
5	1:66	146:15:1	192	7,4	89	0,59
6	1:44	72:14:1	149	7,1	79	0,79
7	1:44	72:0:1	151	7,2	96	0,96
8	1:49	109:16:1	157	7,2	65	0,97

*приведены средние значения из 3-х измерений

Таблица 2

Выбор растворителя для гидратации липидной пленки при получении липосом АГТС

№	Растворитель	Средний Ø липосом, нм*		рН* липосомальной дисперсии
		БМЛ	МОЛ	
1	Вода для инъекций	318	151	6,9
2	Раствор сахарозы	356	156	7,1

*приведены средние значения из 3 измерений

Таблица 3

Влияние экстракции на размер липосом АГТС

п циклов	Средний размер МОЛ, нм*
1	270
3	200
5	161
7	153
9	152
13	150

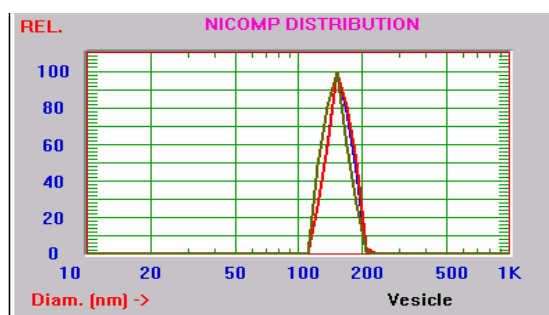
*приведены средние значения из 3 измерений

Таблица 4

Анализ модельного состава липосомальной лекарственной формы АГТС после получения и в процессе хранения

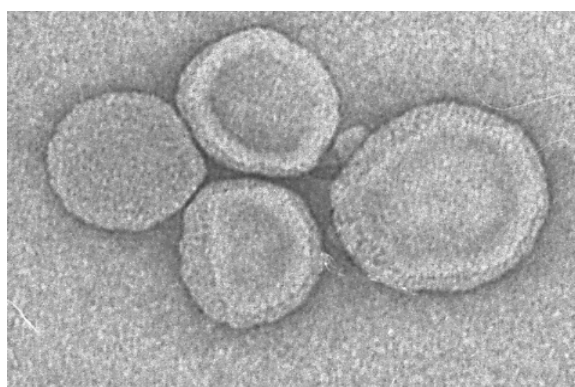
Параметры качества липосомальных дисперсий								
Размеры липосом, нм*			Значение рН*			Концентрация препарата, мг/мл*		
после получения	3 нед. хранения	6 нед. хранения	после получения	3 нед. хранения	6 нед. хранения	после получения	3 нед. хранения	6 нед. хранения
156	149	140	7,2	6,4	4,5	0,83	0,83	0,71

*приведены средние значения из 3 измерений



Number Wt: —
 Intensity Wt: —
 Mean Diam.[nm] 156.1 — —

А



Б

Рис. 1. Средний размер липосом АГТС после получения: данные наносайзера Nicomp 380 Submicron Particle Sizer (А); данные электронной микроскопии (Б).

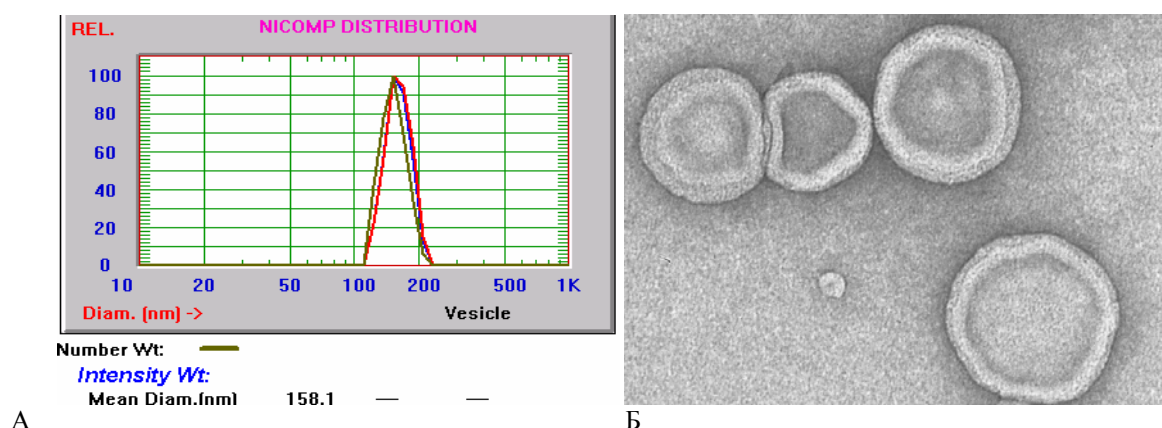


Рис. 2. Средний размер липосом АГГС после лиофилизации: данные наносайзера Nicomp 380 Submicron Particle Sizer (А); данные электронной микроскопии (Б).

Литература

1. Гулякин И.Д., Санарова Е.В., Ланцова А.В. и др. Разработка наноструктурированной модели лекарственной формы производного индолокарбазола ЛХС-1208 // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 78.
2. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В. и др. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, №3. – С. 101–8.
3. Дмитриева М.В., Оборотова Н.А., Санарова Е.В. и др. Наноструктурированные системы доставки противоопухолевых препаратов // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 21–7.
4. Кубасова И.Ю., Борисова Л.М., Киселева М.Н. и др. Поиск потенциальных противоопухолевых препаратов среди аналогов гипоталамического гормона соматостатина. // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 128–33.
5. Ланцова А.В., Барышников М.А., Санарова Е.В. и др. Изучение в системе in vitro наноструктурированной лекарственной формы лизомустина // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 31.
6. Ланцова А.В., Сапрыкина Н.С., Санарова Е.В. и др. Изучение противоопухолевой активности наноструктурированной липосомальной формы лизомустина in vivo // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 32.
7. Оборотова Н.А. Липосомальные лекарственные формы противоопухолевых препаратов (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 5. – С. 30.
8. Оборотова Н.А., Барышников А.Ю. Липосомальные лекарственные формы в клинической онкологии // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 121, № 5. – С. 464.
9. Оборотова Н.А., Санарова Е.В. Роль новых фармацевтических технологий в повышении избирательности действия противоопухолевых препаратов // Российский химический журнал. – 2012. – Т. LVI, № 3–4. – С. 33–40.
10. Санарова Е.В., Полозкова А.П., Меерович И.Г. и др. Влияние технологических факторов на качество липосомальной лекарственной формы нового фотосенсибилизатора – тиосенса // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 12. – С. 32–6.
11. Санарова Е.В., Смирнова З.С., Полозкова А.П. Биофармацевтические исследования новой липосомальной лекарственной формы Тиосенса // Биофармацевтический журнал. – 2011. – Т. 3, № 6. – С. 33–6.
12. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Оборотова Н.А. Липосомальные системы доставки лекарственных веществ: свойства и технологические особенности получения // Биофармацевтический журнал. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 3–13.
13. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Полозкова А.П. и др. Эффективность липосомальной системы доставки гидрофобного противоопухолевого фотосенсибилизатора Тиосенса // Российские нанотехнологии. – 2015. – Т. 10, № 5–6. – С. 136–43.
14. Толчева Е.В., Оборотова Н.А. Липосомы как транспортное средство для доставки биологически активных молекул // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 54–61.
15. Яворская Н.П., Голубева И.С., Смирнова З.С. и др. Противоопухолевая активность цифетрелина на основе высокодисперсной эмульсии // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 33.
16. Dalm V.A., Hofland L.J., Ferone D. et al. The role of somatostatin and somatostatin analogs in the pathophysiology of the human immune system // J Endocrinol Invest. – 2003. – 26. – P. 94–102.
17. Danesi R., Agen C., Benelli U. et al. Inhibition of experimental angiogenesis by somatostatin analog octreotide acetate // Clin. Cancer Res. – 1997. – 3. – P. 265–72.