

И. С. Швецов¹, С. В. Поройский², О. Г. Струсовская¹

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

¹ кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии,

² кафедра медицины катастроф

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОСОМ (ТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

УДК 615.45

Статья включает обзор источников научной литературы за последние 10 лет по теме: Характеристика, свойства, получение, анализ липосом как систем адресной доставки лекарств и возможности их применения. Выделены основные стратегии таргетинга, приведена классификация и описание современных методов получения, обобщены основные показатели, характеризующие качество липосом и методы их анализа.

Ключевые слова: липосомы, везикулы, применение, получение, анализ.

I. S. Shvetsov, S. V. Poroisky, O. G. Strusovskaya

PERSPECTIVES LIPOSOME APPLICATION AND DEVELOPMENT TECHNOLOGY (THEMATIC REVIEW)

The article includes a review of scientific literature over the past 10 years on the topic: Characterization, properties, preparation, analysis of liposomes as targeted drug delivery systems, and other possibilities of their application. The main targeting strategies are highlighted. The modern production methods are classified with advantages and disadvantages. The main indicators characterizing the quality of the obtained liposomes and methods of their analysis are summarized.

Key words: liposomes, vesicles, application, preparation, analysis.

Одним из стремительно развивающихся направлений современной фармакологии и фармации является адресная или таргетная доставка лекарственных средств (ЛС).

Несмотря на достижения медицины в лечении ряда заболеваний, многие ЛС обладают серьезным недостатком – негативным воздействием на интактные ткани. Иммобилизация лекарств на наноносителях позволяет повысить их биодоступность, улучшая растворимость и обеспечивая преодоление различных барьеров, например, гематоэнцефалического барьера, снизить влияние на организм, целенаправленно воздействуя на поврежденную область. Немаловажным дополнительным преимуществом является возможность создания препаратов пролонгированного действия. Таким образом, иммобилизованные на наноносителях ЛС открывают новые перспективы для эффективного лечения различных очаговых патологических процессов [4].

Среди наноматериалов, отвечающих перечисленным требованиям, следует выделить для рассматриваемых объектов главные – липосомы (ЛПС) [2, 24, 33], а также мицеллы, дендримеры, полимерные матрицы – платфор-

мы (чаще всего в виде гидрогелей), углеродные трубки, наночастицы металлов [2].

ЛПС, также известные как липидные везикулы или просто везикулы, обычно представляют собой сферические частицы, формируемые одним или несколькими замкнутыми бислоями фосфолипидов, образующими изолированный внутренний объем [19, 20].

Преимуществами ЛПС, потенциальных носителей ЛС, являются высокая биосовместимость и биоразлагаемость [11, 12], низкая токсичность [23], способность инкапсулировать как гидрофильные, так и гидрофобные ЛС [9, 32, 44], возможность модификации поверхности ЛПС для контролируемого распределения в организме [16, 22]. Несмотря на достижения в разработке ЛПС, распространенным недостатком остается их низкая стабильность при хранении в естественных условиях, возникающая в результате окисления и гидролиза фосфолипидов [13, 15, 28].

Таким образом, проблема совершенствования технологии, анализа, повышения стабильности ЛПС остается актуальной.

Механизм образования липосом

Впервые ЛПС обнаружены и описаны в 1965 г. как набухшие фосфолипидные системы.

Впоследствии структурное описание ЛПС было представлено в качестве небольших устройств, полученных из одного или нескольких закрытых фосфолипидных бислоев, что позволило использовать ЛПС для изучения свойств модельных клеточных мембран [22, 40].

ЛПС образуются при гидратации фосфолипидов, которые представлены амфифильными молекулами, содержащими гидрофильную головную группу и гидрофобные ацильные цепи [24]. В водных средах молекулы фосфолипидов самоорганизуются в двухслойную структуру. Внутри бислоя фосфолипидные полярные группы выстраиваются по направлению к водной среде, в то время как их липофильные ацильные цепи обращены друг к другу, образуя безводную зону. При механическом встряхивании или нагревании фосфолипидные бислои образуют везикулы с включенной дисперсионной средой, образуя систему ЛПС. Таким образом, гидрофильные вещества инкапсулируются в водное ядро, а липофильные – в фосфолипидный бислой [8].

Методы получения липосом

ЛПС получают из природных или синтетических фосфолипидов, обнаруженных в липидных мембранах клеток человека. Наиболее часто используемыми фосфолипидами для получения ЛПС являются: фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины и фосфатидилглицерины [10].

Стабильность и проницаемость везикул зависит от следующих факторов: жесткость липидного бислоя [25], возможность окисления ненасыщенных ацильных цепей [10], молярное соотношение компонентов бислоя, температура фазового перехода фосфолипидов, заряд поверхности ЛПС [44]. Для повышения жесткости бислоя и уменьшения текучести мембраны в состав фосфолипидов добавляют холестерин [19]. Возможность окисления ненасыщенных ацильных цепей фосфолипидов устраняют посредством введения в формирующий ЛПС состав антиоксидантов [28].

В технологии ЛПС значительное внимание уделяют фазовому переходу температуры фосфолипидов, который соответствует температуре, выше которой фосфолипиды существуют в жидкокристаллической фазе. В жидком состоянии, гидрофобные хвосты фосфолипидов ориентированы случайным образом, сохраняя способность к образованию двухслойных везикул. Ниже температуры фазового перехода фосфолипиды существуют в гелевом состоянии, при этом гидрофобные хвосты полностью расширены и не способны образовывать везикулы [10, 24].

Поскольку ЛПС получают с использованием методов, которые заключаются во взаимодействии фосфолипидов с водной средой [18], выбор конкретного метода и состава, формирующего ЛПС, оказывают влияние на основные технологические характеристики получаемых везикул [8, 38], такие как размер, количество, ламеллярность, заряд на мембране, эффективность инкапсуляции ЛС.

Методы получения ЛПС классифицируют на традиционные, использующиеся преимущественно для лабораторного применения, и новые, усовершенствованные, разработанные для серийного производства и требующие специального оборудования [21, 28].

Наиболее часто используемые методы получения ЛПС включают следующие стадии: растворение фосфолипидов в органическом растворителе; выпаривание растворителя и получение липидной пленки; гидратация пленки требуемым раствором ЛС; гомогенизация ЛПС и определение основных характеристик [19, 34].

К традиционным относят методы гидратации липидной пленки и впрыска растворителя.

Гидратация липидной пленки представляет собой самый простой и надежный метод, используемый в технологии ЛПС [20, 32, 42]. В соответствии с технологией метода фосфолипиды растворяют в подходящем органическом растворителе, после упаривания полученного раствора, образующуюся пленку липидов гидратируют, применяя водный раствор ЛС. Условия гидратации влияют на структурную организацию везикул. Длительная гидратация без перемешивания позволяет получать гигантские мультиламеллярные везикулы, тогда как быстрая гидратация с перемешиванием способствует образованию ЛПС неоднородных по размеру [7, 19, 38].

Следующая операция – гомогенизация образовавшихся везикул, выполняется экструзией через фильтры с различным диаметром пор [10] или обработкой ультразвуком [30].

Инъекция спирта этилового (этанол), или «метод впрыска растворителя», заключается в быстром введении раствора фосфолипидов (в этаноле или диэтиловом эфире) в водную среду [39].

Получаемые таким образом ЛПС неоднородны по размеру. Также, конечный продукт может быть загрязнен остатками растворителя, что потребовало разработки новых, усовершенствованных методов получения ЛПС.

К усовершенствованной группе относят методы микрофлюидных каналов, гидратации с нагреванием и PAPYRUS.

Получение ЛПС способом микрофлюидных каналов, являющимся усовершенствованным вариантом «метода впрыска», предусматривает растворение фосфолипидов в органическом растворителе с последующим пропусканием полученного раствора через микрофлюидные каналы, представляющие собой стеклянные капилляры с диаметром отверстий от 5 до 500 мкм, в водную среду [20, 39]. Подача раствора фосфолипидов может выполняться как в перпендикулярном, так и в параллельном направлении относительно водной фазы. ЛПС образуются в результате локальной диффузии фосфолипидов в водную среду, приводящей к самосборке везикул.

С целью увеличения стабильности к коагуляции и осаждению ЛПС при использовании метода гидратации липидной пленки, в реакционную смесь добавляют глицерин в количестве 3 % по массе с последующим нагреванием компонентов до 120 °С [9, 19].

Методом PAPYRUS получают липидную пленку на фильтровальной бумаге [29]. Пористая структура фильтра служит матрицей для формирования ЛПС. Гидратация данной пленки позволяет получать однородные по размеру везикулы, размер которых определяет диаметр пор фильтра.

Приведенные методы позволяют получать ЛПС с точно заданными параметрами и повышенной стабильностью при хранении, по сравнению с традиционными методами.

Контроль качества липосом

ЛПС подвергают определению физико-химических свойств, влияющих на их стабильность при хранении [35]. Наиболее часто анализируемыми параметрами являются: размер; полидисперсность; ламеллярность; поверхностный заряд мембраны, количественная характеристика которого выражается значением дзета-потенциала; эффективность инкапсуляции и степень высвобождения ЛС.

Размер везикул, полидисперсность, заряд и дзета-потенциал определяют с помощью светорассеивающего анализатора частиц [18, 28].

Микроскопическое наблюдение обеспечивает прямую визуализацию ЛПС как отдельных частиц, что позволяет эффективно анализировать размер и ламеллярность [19, 33].

Эффективность инкапсуляции ЛПС оценивают по количеству ЛС, которое не инкапсулировалось. Для этого с помощью центрифугирования отделяют ЛПС и определяют количество ЛС в водной фазе, с помощью подходящих аналитических методик [37]. Степень высвобождения ЛПС оценивают *in vitro* методом диа-

лиза через полупроницаемую мембрану [33, 37]. Полученные данные позволяют спрогнозировать эффективность полученной системы *in vivo* [14].

Классификация и применение липосом

В настоящее время существует несколько классификаций ЛПС, в том числе: по форме, размеру, морфологии и заряду на поверхности мембраны.

Чаще всего ЛПС имеют глобулярную форму, однако известно существование ЛПС в виде длинных и тонких трубок (тубулярные липосомы) или уплощенных дискообразных структур (дискомы) [2].

В зависимости от размера частиц и количества бислоев, образующих везикулы (ламеллярность), ЛПС делят на следующие группы [22, 23]:

- 1) небольшие однослойные везикулы, размерный диапазон <100 нм;
- 2) крупные однослойные везикулы, размером >100 нм;
- 3) гигантские однослойные везикулы, размером >1000 нм;
- 4) многослойные крупные везикулы, размерный диапазон 100–1000 нм;
- 5) мультислойные везикулы, размером от 1000 нм до нескольких тысяч нм.

Небольшие и крупные однослойные везикулы применяют для адресной доставки ЛС, так как они обладают более высокой стабильностью, по сравнению с гигантскими однослойными везикулами. Многослойные везикулы, являющиеся промежуточными продуктами в технологии липосом, имеют ограничения в применении из-за больших размеров [1, 9, 16].

В зависимости от заряда поверхности бислоя различают анионные и катионные ЛПС. Везикулы, имеющие нейтральный или отрицательный заряд на мембране используют в исследованиях инкапсуляции и высвобождения ЛС, а также как модель клеточной мембраны. Катионные ЛПС с положительным зарядом на поверхности бислоя применяют для доставки отрицательно заряженных макромолекул (ДНК, РНК, олигонуклеотиды) [31, 40].

На сегодняшний день разработаны составы ЛПС для лечения онкологических заболеваний (Doxil, Vuxeos, Onivyde) [3, 16, 26], грибковых и вирусных инфекций (Fungizone, AmBisome) [21, 44], также многие препараты находятся на стадиях клинических исследований [3, 42].

Адресная доставка (таргетинг) липосом к мишеням

Разнообразие стратегий таргетинга ЛПС определяет ценность везикул в адресной системе

доставки ЛС. В настоящее время выделяют основные стратегии нацеливания ЛПС, позволяющие контролируемо направлять везикулы к органам и тканям – пассивный таргетинг, лиганд-опосредованное нацеливание и комбинированная адресная доставка.

Стратегию пассивного таргетинга реализуют с помощью применения полимеров для покрытия бислоя ЛПС и получения длительно циркулирующих (скрытых) липосом, или стелс-липосом [12]. При этом происходит изоляция везикул от макрофагов, что увеличивает время циркуляции ЛПС в системном кровообращении [14]. В качестве полимеров используют конъюгаты на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ). ПЭГ биосовместим, нетоксичен, проявляет низкую иммуногенность и антигенность. В случаях, когда целью является ретикулоэндотелиальная система, существует необходимость минимизировать время циркуляции ЛПС в крови, что достигается снижением нагрузки ПЭГ на мембрану ЛПС для облегчения фагоцитарного поглощения [11, 14, 41].

Лиганд-опосредованное нацеливание основано на поверхностной модификации бислоя везикул, предназначенной для конкретных рецепторов [7, 31, 43]. Связывание лиганд-рецептор инициирует поглощение ЛПС клеткой-мишенью. Нацеливающие лиганды, такие как моноклональные антитела, фрагменты антител, белки, пептиды, витамины, углеводы и гликопротеины позволяют селективно воздействовать на клетки, которые сверхэкспрессируют рецептор клеточной поверхности [26, 28, 42]. Так, иммуноглобулины (Ig) класса IgG и их фрагменты наиболее широко используют для образования комплекса с бислоем ЛПС. Такие ЛПС получили название – иммунолипосомы. В качестве лиганда, фрагмента антитела, используют нуклеосома-специфические антитела для нацеливания на различные опухолевые клетки. Для нацеливания на раковые клетки используют также фолиевую кислоту. Включение в состав компонентов, образующих ЛПС, ферромагнитного материала, позволяет с помощью магнитных волн увеличивать концентрацию ЛС в необходимой области [4, 5].

При необходимости селективного связывания и концентрирования ЛПС с рецептор-мишенью применяют комбинированную стратегию нацеливания [16].

В этом случае применяют как пассивный, так и лиганд-опосредованный таргетинг, модифицируя поверхность ЛПС нацеливающим лигандом и гидрофильным полимером, главным образом, цепями ПЭГ.

Повышение чувствительности бислоя ЛПС к изменению pH и к воздействию электромагнитных волн позволяет добиваться целенаправленного применения ЛПС. Патологические клетки могут иметь отличия в значениях pH от физиологической нормы. Изменение pH индуцирует дестабилизацию фосфолипидного бислоя pH-чувствительных ЛПС, с последующим высвобождением ЛС из них [17].

Также дестабилизация бислоя может быть спровоцирована применением электромагнитных волн в ближнем инфракрасном диапазоне [27]. Механизм нарушения стабильности мембраны проявляется в необратимых конформационных изменениях фосфолипидов, сопровождающиеся увеличением проницаемости бислоя [36].

Применение ЛПС не ограничивается только адресной доставкой ЛС [16]. Была изучена возможность получения ЛПС с гемоглобином, и применение полученной системы в качестве кровезаменителя. В результате чего, разработана технология, обеспечивающая сохранение гемоглобина в ЛПС и их циркуляцию необходимой продолжительности. Исследования «биоэнергетических» ЛПС, загруженных аденозинтрифосфорной кислотой, показали перспективу их применения при ишемии тканей мозга и сердца, а ЛПС с включенными в мембрану фрагментами белков вирусных оболочек – для разработки вакцин [5, 28]. ЛПС также могут быть использованы в диагностических целях [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день, применение ЛПС в адресной доставке ЛС является приоритетным направлением в терапии онкологических, грибковых и вирусных заболеваний. Использование липосомальных лекарственных форм, позволяет пролонгировать действие ЛС, сокращая при этом терапевтическую дозу, и степень и количество нежелательных реакций, соответственно.

Немаловажными являются исследования возможностей применения ЛПС в таких областях, как получение биологических препаратов, гемотрансфузия, гемостаз и медицинская диагностика.

Методы получения претерпели определенные изменения и модификации, позволяя получать ЛПС заданных размеров с необходимым зарядом на поверхности липидной мембраны.

Современные методы анализа позволяют охарактеризовать размер, ламеллярность, полидисперсность, дзета-потенциал, эффективность инкапсуляции ЛС, оценить биофармацев-

тические характеристики липосомальных препаратов в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. В настоящее время в мире 62 препарата ЛПС существуют на разных стадиях исследования и внедрения [6]. Представленные в обзоре примеры липосомальных препаратов и их краткая характеристика свидетельствуют о создании перспективной платформы для получения оригинальных и эффективных лекарственных препаратов на основе ЛПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Липосомы для направленной доставки противоопухолевых препаратов / А. О. Райков [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – № 15 (2). – С. 90 – 96. – Текст : непосредственный.
2. **Марчио, С.** Адресная доставка лекарственных нанопрепаратов в применении к моделям рака на доклиническом этапе исследований / С. Марчио, Ф. Буссолино // Вестник РГМУ. – 2018. – № 6. – С. 5 – 15. – Текст : непосредственный.
3. Методы доставки лекарств при лечении онкологических заболеваний / Н. Д. Олтаржевская [и др.] // Biomedical chemistry: Research and Methods. – 2019. – № 2 (1). – С. 1 – 11. – Текст : непосредственный.
4. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов / П. В. Николаевич [и др.] // Биотехносфера. – 2013. – № 6 (30). – С. 16 – 27.
5. **Свистельник, А. В.** Липосомальные лекарственные препараты: возможности и перспективы / А. В. Свистельник, А. Л. Ханин // Медицина в Кузбассе. – 2014. – № 13 (2). – С. 7 – 16. – Текст : непосредственный.
6. Технологии и перспективы использования липосомальных лекарственных препаратов в клинической практике / Ю. М. Краснопольский [и др.] // Российские нанобиотехнологии. – 2017. – № 7 – 8. – С. 132 – 141. – Текст : непосредственный.
7. A convenient protocol for generating giant unilamellar vesicles containing snare proteins using electroformation / A. Witkowska [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 9422. – Direct text.
8. A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems / J. Li [et al.] // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 10. – P. 81 – 98. – Direct text.
9. **Amr Selim Abu, L.** Liposomal Delivery Systems: Design Optimization and Current Applications / L. Amr Selim Abu, I. Tatsuhiko // Biol Pharm Bull. – 2017. – Vol. 40 (1). – P. 1 – 10. – Direct text.
10. Composition design and medical application of liposomes / M. Li [et al.] // Eur J Med Chem. – 2019. – Vol. 164. – P. 640 – 653. – Direct text.
11. Copper-64 labeled liposomes for imaging bone marrow / S. G. Lee [et al.] // Nucl Med Biol. – 2016. – Vol. 43 (12). – P. 781 – 787. – Direct text.
12. **Deodhar, S.** Long circulating liposomes: challenges and opportunities / S. Deodhar, A. K Dash // Ther Deliv. – 2018. – Vol. 9 (12). – P. 857 – 872. – Direct text.
13. Development of paclitaxel-loaded liposomal nanocarrier stabilized by triglyceride incorporation / S. S. Hong [et al.] // Int J Nanomedicine. – 2016. – Vol. 11. – P. 4465 – 4477. – Direct text.
14. Electrosteric stealth Rivastigmine loaded liposomes for brain targeting: preparation, characterization, ex vivo, bio-distribution and in vivo pharmacokinetic studies / S. N. El-Helaly [et al.] // Drug Deliv. – 2017. – Vol. 24 (1). – P. 692 – 700. – Direct text.
15. Ellipsoidal Relaxation of Deformed Vesicles / Y. Miao [et al.] // Phys Rev Lett. – 2015. – Vol. 115 (12). – P. 12 – 18. – Direct text.
16. Emerging research and clinical development trends of liposome and lipid nanoparticle drug delivery systems / J. C Kraft [et al.] // J Pharm Sci. – 2014. – Vol. 103 (1). – P. 29 – 52. – Direct text.
17. Lee, Y. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery / Y. Lee, D. H. Thompson // Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. – 2017. – Vol. 9 (5). – P. 34 – 74. – Direct text.
18. Liposomal formulations in clinical use: An updated review / U. Bulbake [et al.] // Pharmaceutics. – 2017. – Vol. 9 (2). – P. 1 – 33. – Direct text.
19. Liposome: Classification, preparation and applications / A. Akbarzadeh [et al.] // Nanoscale Res Lett. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 13 – 21. – Direct text.
20. Liposomes: A Review of Manufacturing Techniques and Targeting Strategies / B. Maherani [et al.] // Current Nanoscience. – 2011. – Vol. 7. – P. 436 – 452. – Direct text.
21. **Mazen, M.** An update on liposomes in drug delivery: a patent review (2014-2018) / M. Mazen El-Hammadi, José L. Arias // Expert Opin Ther Pat. – 2019. – Vol. 29. – P. 891 – 907. – Direct text.
22. Mechanical Characterization of Vesicles and Cells: A Review / M. Adnan [et al.] // Electrophoresis journal. – 2020. – Vol. 41. – P. 449 – 470. – Direct text.
23. Mechanical Properties of Membranes Composed of Gel-Phase or Fluid-Phase Phospholipids Probed on Liposomes by Atomic Force Spectroscopy / O. Et-Thakafy [et al.] // Langmuir. – 2017. – Vol. 33 (21). – P. 5117 – 5126. – Direct text.
24. Membrane mechanical properties of synthetic asymmetric phospholipid vesicles / L. Lu [et al.] // Soft Matter. – 2016. – Vol. 12 (26). – P. 7521 – 7528. – Direct text.
25. Membrane Nanotubes Increase the Robustness of Giant Vesicles / T. Bhatia [et al.] // ACS Nano. – 2018. – Vol. 12 (5). – P. 4478 – 4485. – Direct text.
26. Meta-analysis of clinical and preclinical studies comparing the anticancer efficacy of liposomal versus conventional non - liposomal doxorubicin / G. Petersen [et al.] // J Control Release. – 2016. – Vol. 28. – P. 232 – 255. – Direct text.
27. Multifunctional liposomes having target specificity, temperature-triggered release, and near-infrared fluorescence imaging for tumor-specific chemotherapy / K. Kono [et al.] // J Control Release. – 2015. – Vol. 216. – P. 69 – 77. – Direct text.

28. New developments in liposomal drug delivery / B. S. Pattni [et al.] // *Chem Rev.* – 2015. – Vol. 115 (19). – P. 938 – 966. – Direct text.
29. Novel application of cellulose paper as a platform for the macromolecular self-assembly of biomimetic giant liposomes / K. M. Kresse [et al.] // *ACS Appl Mater Interfaces.* – 2016. – Vol. 8 (47). – P. 32102 – 32107. – Direct text.
30. Optimization of the electroformation of giant unilamellar vesicles (GUVs) with unsaturated phospholipids / M. Breton [et al.] // *J Membr Biol.* – 2015. – Vol. 248 (5). – P. 827 – 835. – Direct text.
31. Patent US20180021453 USA, 15547389. Liposomal particles comprising biological molecules and uses thereof / J. Bazzill [et al.] // 2016123365. – I.F.D. 28.01.2016. – Publ. date 04.06.2019. – Direct text.
32. Patent WO/2014/121211 Australia, PCT/US2014/014480. Remote loading of sparingly water-soluble drugs into liposomes / M. E. Hayes [et al.] // 2014212096. I.F.D. – 03.02.2014. – Publ. date 17.09.2015. – Direct text.
33. Patent WO/2015/166987 Japan, PCT/JP2015/062984. Liposome composition and production method therefor / M. Ono [et al.] // 2015166987. I.F.D. – 30.04.2015. – Publ. date 05.11.2015. – Direct text.
34. Patent WO/2017/052255 Republic of Korea, PCT/KR2016/010633. Liposome for delivering taxane-based drug and preparation method therefor / S. J. Lim [et al.] // 2017052255. – I.F.D. 23.09.2016. – Publ. date 30.03.2017. – Direct text.
35. Patent WO/2018/120671 China, PCT/CN2017/088357. Liposome containing azobenzene derivative and preparation method therefor and use thereof / G. Zhang [et al.] // 2018120671. – I.F.D. 15.06.2017. – Publ. date 05.07.2018. – Direct text.
36. Patent WO/2018/127016 China, PCT/CN2017/120158. Light-responsive liposome, preparation method and application thereof / G. Zhang [et al.] // 2018127016. – I.F.D. 29.12.2017. – Publ. date 12.07.2018. – Direct text.
37. Preparation, characterization, and in vitro release study of albendazole-encapsulated nanosizeliposomes / P. Panwar [et al.] // *International Journal of Nanomedicine.* – 2010. – Vol. 5. – P. 101 – 108. – Direct text.
38. Production of Isolated Giant Unilamellar Vesicles under High Salt Concentrations / H. Stein [et al.] // *Front Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 34 – 48. – Direct text.
39. Size control of giant unilamellar vesicles prepared from inverted emulsion droplets / K. Nishimura [et al.] // *J Colloid Interface Sci.* – 2012. – Vol. 376 (1). – P. 119 – 125. – Direct text.
40. Structure relationship of cationic lipids on gene transfection mediated by cationic liposomes / O. Paecharoenchai [et al.] // *AAPS PharmSciTech.* – 2012. – Vol. 13 (4). – P. 1302 – 1308. – Direct text.
41. Targeting transferrin receptors at the blood-brain barrier improves the uptake of immunoliposomes and subsequent cargo transport into the brain parenchyma / K. B. Johnsen [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7(1). – P. 10396. – Direct text.
42. The role of liposomes in clinical nanomedicine development. What now? Now what? / D. J. A. Crommelin [et al.] // *Journal of Controlled Release.* – 2020. – Vol. 318. – P. 256 – 263. – Direct text.
43. Update on the role of nanoliposomal irinotecan in the treatment of metastatic pancreatic cancer / F. A. Ragman [et al.] // *Therap Adv Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 10 (7). – P. 563 – 572. – Direct text.
44. Zylberberg, C. Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape / C. Zylberberg, S. Matosevic // *Drug Deliv.* – 2016. – Vol. 23 (9). – P. 3319 – 3329. – Direct text.