Обзорная статья / Review article

УДК 615.072

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2075

Check for updates

CC BY 4.0

Подходы к контролю качества носителей лекарственных средств (обзор)

У. А. Ефремова✉, П. А. Чугунова, Е. С. Поникаровская, И. И. Тернинко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

✉ **Контактное лицо:** Ефремова Ульяна Андреевна. **E-mail:** ulyana.efremova@spcpu.ru

ORCID: У. А. Ефремова – https://orcid.org/0000-0001-5144-3061;
П. А. Чугунова – https://orcid.org/0009-0008-2169-7800;
Е. С. Поникаровская – https://orcid.org/0009-0005-5126-0034;
И. И. Тернинко – https://orcid.org/0000-0002-2942-1015.

Статья поступила: 08.04.2025 **Статья принята в печать:** 07.06.2025 **Статья опубликована:** 11.07.2025

Резюме

Введение. Развитие нанотехнологий привело к созданию сложных систем доставки лекарственных средств: липосом, дендримеров, неорганических наночастиц, клеточных систем и полимерных наночастиц. Все эти системы требуют комплексного подхода к контролю качества. В данном обзоре рассматриваются ключевые атрибуты контроля качества, среди которых физико-химические и химические методы анализа, а также актуальные регуляторные требования.

Текст. Системы доставки лекарственных средств представляют собой перспективные технологии, направленные на повышение безопасности и эффективности фармакотерапии. Многообразие компонентов и сложность структуры создают ряд трудностей при разработке подходов к контролю качества новых носителей. Существующие физические и физико-химические методы анализа активно используются для определения морфологических характеристик носителей, физических характеристик их мембраны, подтверждения структуры субстратов и конечной частицы. Однако отсутствие ряда стандартизованных подходов, в частности для определения дзета-потенциала мембраны частиц, остается серьезным вызовом для ряда исследователей и регуляторных органов.

Заключение. В данном обзоре представлена системная характеристика подходов к контролю качества систем доставки и их компонентов, которые существуют в настоящее время. Многообразие методов анализа носителей позволяет наиболее полно оценить качество носителей, однако в дальнейшем необходима гармонизация существующих международных норм с российскими стандартами, что минимизирует риски, связанные с использованием носителей в направленной доставке лекарственных средств.

Ключевые слова: носители лекарственных средств, липосомы, мицеллы, стандартизация, контроль качества

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. У. А. Ефремова проводила сбор и систематизацию материала, осуществляла работу с табличными материалами, отвечала за подготовку рукописи. П. А. Чугунова и Е. С. Поникаровская осуществляли сбор данных из литературных источников. И. И. Тернинко отвечала за редактирование текста статьи, научное консультирование и формулирование концептуальной идеи публикации.

Для цитирования: Ефремова У. А., Чугунова П. А., Поникаровская Е. С., Тернинко И. И. Подходы к контролю качества носителей лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(3). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2075

Approaches to quality control of drug carriers (review)

Ulyana A. Efremova✉, Polina A. Chugunova, Elizaveta S. Ponikarovskaya, Inna I. Terninko

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Ulyana A. Efremova. **E-mail:** ulyana.efremova@spcpu.ru

© Ефремова У. А., Чугунова П. А., Поникаровская Е. С., Тернинко И. И., 2025
© Efremova U. A., Chugunova P. A., Ponikarovskaya E. S., Terninko I. I., 2025

ORCID: Ulyana A. Efremova – https://orcid.org/0000-0001-5144-3061;
Polina A. Chugunova – https://orcid.org/0009-0008-2169-7800;
Elizaveta S. Ponikarovskaya – https://orcid.org/0009-0005-5126-0034;
Inna I. Terninko – https://orcid.org/0000-0002-2942-1015.

Received: 08.04.2025 **Accepted:** 07.06.2025 **Published:** 11.07.2025

Abstract

Introduction. The development of nanotechnology has led to the creation of complex drug delivery systems: liposomes, dendrimers, inorganic nanoparticles, cellular systems, and polymer nanoparticles. All these systems require an integrated approach to quality control. This review examines the key attributes of quality control, including physico-chemical and chemical analysis methods, as well as current regulatory requirements.

Text. Drug delivery systems represent promising technologies aimed at improving the safety and effectiveness of pharmacotherapy. The variety of components and complexity of the structure create a number of difficulties in developing approaches to quality control of new media. Existing physical and physico-chemical analysis methods are actively used to determine the morphological characteristics of carriers, the physical characteristics of their membrane, and to confirm the structure of substrates and the final particle. However, the lack of a number of standardized approaches, in particular, for determining the zeta potential of a particle membrane, remains a serious challenge for a number of researchers and regulatory authorities.

Conclusion. This review provides a systematic description of the approaches to quality control of delivery systems and their components that currently exist. The variety of media analysis methods makes it possible to fully assess the quality of media, but in the future it is necessary to harmonize existing international standards with Russian standards, which minimizes the risks associated with the use of media in the targeted delivery of medicines.

Keywords: drug delivery systems, nanocarriers, structure of nanocarriers, standardization, quality control

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Ulyana A. Efremova collected and systematized the material, worked with tabular materials, was responsible for writing. Polina A. Chugunova and Elizaveta S. Ponikarovskaya collected data from literary sources. Inna I. Terninko was responsible for editing the text of the article, scientific advice and the concept of the review.

For citation: Efremova U. A., Chugunova P. A., Ponikarovskaya E. S., Terninko I. I. Approaches to quality control of drug carriers. *Drug development & registration*. 2025;14(3). (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2075

ВВЕДЕНИЕ

Поиск инновационных подходов к направленной доставке лекарственных средств является одним из самых динамично развивающихся направлений современной фармации ввиду запроса медицинского сообщества на таргетную терапию. Системы доставки (СД) позволяют повысить эффективность терапии, снизить побочные эффекты и обеспечить целенаправленное воздействие на патологические очаги на уровне клеточных систем [1, 2]. Наночастицы на основе липидных и полимерных носителей, гибридные системы и другие передовые подходы открывают новые возможности для контролируемого высвобождения активных веществ, улучшения их биодоступности и преодоления биологических барьеров, позволяя повысить эффективность терапии, снизить побочные эффекты и токсическое действие некоторых препаратов на организм человека в целом. Однако разработка таких систем требует строгого контроля качества на всех этапах – от синтеза и характеризации до доклинических и клинических испытаний [3].

Целью данного обзора является сбор и систематизация данных об основных подходах к контролю качества СД лекарственных средств, включая стандартизированные методы анализа, нормативные требования и инновационные технологии, которые позволяют обеспечить соответствие разрабатываемых препаратов международным стандартам и, как следствие, эффективность и безопасность. Актуальность темы обусловлена необходимостью внедрения надежных и стандартизированных протоколов контроля качества для успешного перехода от лабораторных исследований к промышленному производству и клиническому применению. В ходе данного обзора были проанализированы научные публикации в наукометрических базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, GoogleScholar и Elibrary (глубина поиска составила 15 лет).

КЛАССИФИКАЦИЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

С момента разработки первой формулы лекарственного препарата с контролируемым высвобождением в 1950-х годах до настоящего времени внимание исследовательских групп приковано к созданию новых, усовершенствованных носителей (рисунок 1), которые по сравнению с традиционными лекарственными средствами (ЛС) имеют ряд преимуществ: не подвержены влиянию физиологических условий организма, имеют лучшую растворимость, обеспечивают пространственный контроль над высвобождением пре-парата, повышают эффективность и снижают токсическое действие активных фармацевтических субстанций (АФС) [4, 5].

Органические носители

Органические носители – перспективные системы для таргетной доставки ЛС, синтезируемые преимущественно из природных или синтетических биоразлагаемых и биосовместимых молекул. Выбор данных субстратов обусловлен их минимальной иммуногенностью и способностью к контролируемой деградации *in vivo* без образования токсичных метаболитов. Использование этих носителей способствует улучшению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного препарата за счет повышения биодоступности гидрофобных ЛС путем их солюбилизации в гидрофильной фазе и снижения системной токсичности посредством локализованного высвобождения АФС [6–8]. С целью повышения эффективности структура носителей может быть функционализирована. Так, ковалентное присоединение лигандов (RGD-пептиды, фолиевая кислота, углеводы) к поверхности частиц способствует селективному накоплению в тканях-мишенях за счет взаимодействия с рецепторами клеток [9, 10], а нанесение полиэтиленгликоля как полимерного покрытия обеспечивает стерический барьер для носителя, предотвращая его взаимодействие с белками плазмы, включая опсонины [11]. К наиболее изученным органическим носителям относят липосомы, мицеллы, дендримеры и нанокапсулы на основе растительных полимеров. Каждый из этих типов носителей обладает рядом уникальных физико-химических характеристик, что способствует реализации возможности их адаптации под конкретные терапевтические задачи [12]. Кроме того, такое широкое разнообразие носителей лекарственных средств обусловлено многоплановостью задач и индивидуальными требованиями к препаратам. Так, для гидрофобных препаратов предпочтительными будут носители, имеющие в структуре липидное ядро, а гидрофильные или пептидные молекулы показывают наилучшую инкапсуляцию в дендримеры и полимерные наночастицы на основе сополимера полимолочной и гликолевой кислот. Путь введения препарата также играет важную роль в выборе подходящего носителя: в случае перорального применения лекарственного препарата частицы должны быть

Рисунок 1. Классификация носителей лекарственных средств

Figure 1. Classification of drug carriers

устойчивы к кислой среде желудка (частицы на основе хитозана), при внутривенном введении ЛС с целью нивелирования опсонизации стоит использовать ПЭГилировнные системы и т. д.

Липосомы

Липосомы представляют собой наноразмерные сферические структуры и являются одними из самых распространенных частиц, используемых в медицине. На сегодняшний день около 20 липосомальных препаратов одобрены агентствами FDA и EMA для клинического применения [13]. Среди них ряд жизненно важных препаратов, применяемых при лечении онкологических заболеваний, грибковых инфекций и генной терапии: Doxil® (Alza Corporation, США), DaunoXome® (Galen, CK), Onivyde® (Merrimack Pharmaceuticals, MA, США), AmBisome® (NeXstar Pharmaceuticals, США), Visudyne® (QLT Phototherapeutics Inc., Канада), Spikevax® (Moderna, Inc., США), Comirnaty® (Pfizer-BioNTech, США).

Липосомы образованы из двойного слоя фосфолипидов, который может инкапсулировать как гидрофильные, так и гидрофобные молекулы. Эти везикулы используются в различных областях науки и промышленности, включая фармацевтику, для целенаправленной доставки активных веществ, что повышает их биодоступность и минимизирует системную токсичность [14]. Для последующей характеристики подходов к контролю качества, которые могут быть использованы при анализе липосом, важно понимать, из каких компонентов они состоят (рисунок 2).

Ключевую роль в структуре и функциональности липосом играют фосфолипиды. Будучи основными компонентами живых клеток, фосфолипиды, такие как фосфотидилхолины и фосфотидилэтаноламины, обеспечивают высокую биосовместимость липосом, минимизируя иммунный ответ, повышая устойчивость липосом и защищая их от физиологической деградации, что позволяет использовать их в медицинских целях [15, 16]. Для повышения стабильности липосомальных носителей в составе коммерческих продуктов практически всегда имеется холестерол, который дополнительно способствует упаковке липидных цепей и образованию бислоя [17, 18], а также ПЭГилированные липиды, выполняющие роль полиэтиленового покрытия, что способствует предотвращению метаболической инактивации и продлению циркуляции липосом в организме и термодинамической устойчивости (рисунок 3) [19–21].

Отдельное место в структуре некоторых липосом занимают ионизированные липиды. Ионизируемый катионный липид во время формирования частиц (при pH ~ 4) становится положительно заряженным и взаимодействует с отрицательно заряженным фосфатным остовом нуклеиновых кислот, оказывая таким образом содействие в их инкапсуляции в частицу и в последующем высвобождении в цитозоль.

Мицеллы

Мицеллы – наноразмерные саморганизующиеся структуры амфифильной природы. В отличие от формирующих замкнутый бислой фосфолипидов липосом, мицеллы образуются за счет спонтанной агрегации в водной среде амфифильных сополимеров, в результате чего образуются частицы с выраженной ядерно-корональной структурой. Неполярные фрагменты сополимера [например, поликапролактона (ПКА), полилактида (ПЛА) или полиглутаминовой кислоты (ПГА)] формируют гидрофобное ядро – резервуар для солюбилизации липофильных соединений, в то время как гидрофильная корона стабили-

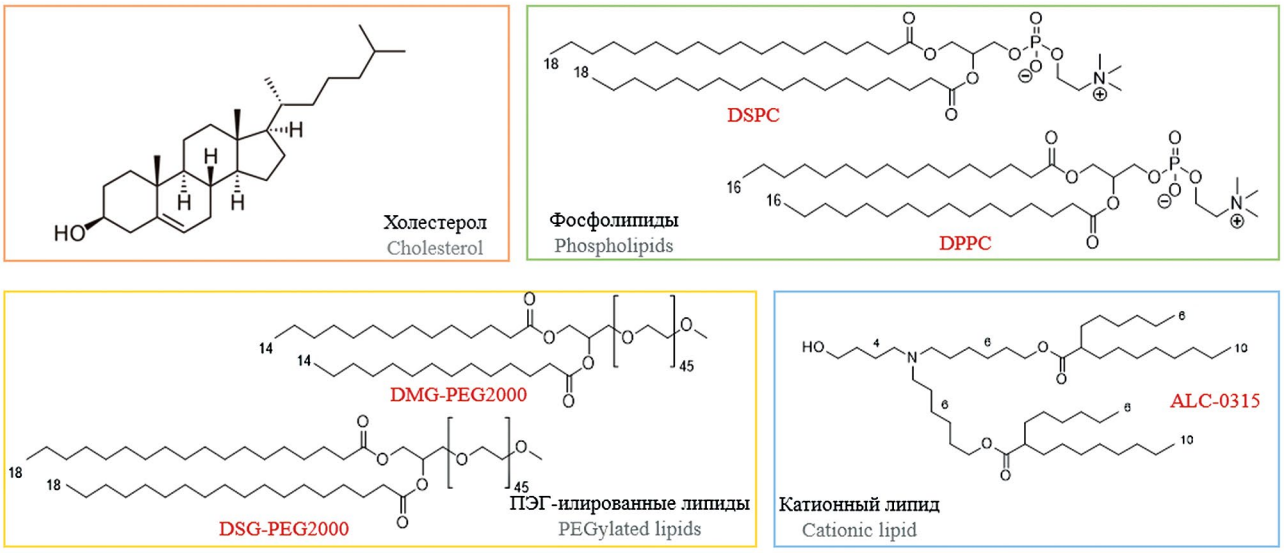

Рисунок 2. Некоторые составные компоненты липосом

Figure 2. Some components of liposomes

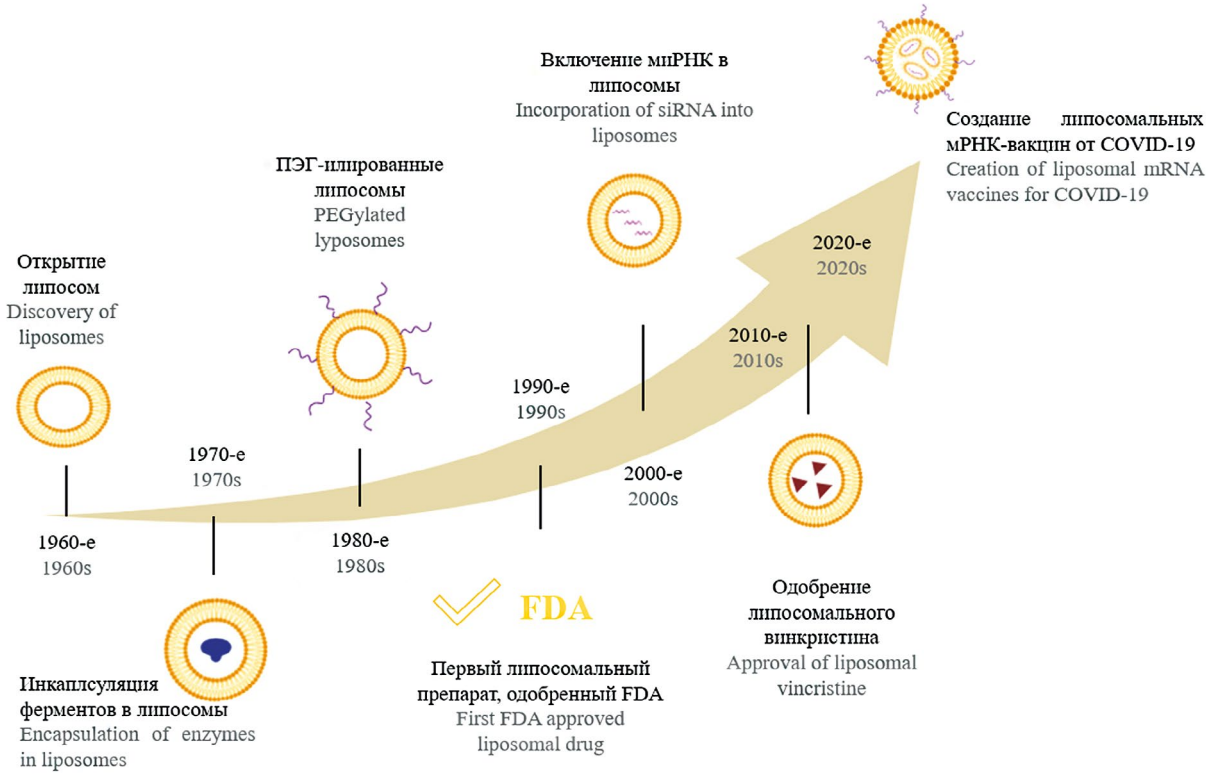

Рисунок 3. **Схема истории создания липосомальных препаратов**

Figure 3. **A diagram of the history of liposomal preparations**

зирует частицы в жидкостях и препятствует их преждевременной агрегации. Оптимизацию мицеллярных носителей обеспечивают путем химической модификации сополимеров, например ПЭГилировнием. В настоящий момент данная технология реализована в препарате Genexol-PM® (Samyang Pharmaceuticals, Южная Корея), представляющем ПЭГ-ПЛА-мицеллы, нагруженные паклитакселом. Применение препарата с инновационным носителем позволило достичь трехкратного увеличения AUC по сравнению со стандартной формой препарата при терапии рака молочной железы [22, 23].

Дендримеры

Поли(амидоаминные) дендримеры впервые были описаны в 1985 году и с конца 90-х годов прошлого века стали активно использоваться исследователями в качестве носителей лекарственных средств. Дендримеры характеризуются звездообразной трехмерной структурой с внутренним ядром и несколькими нитями. Данные макромолекулы связываются с АФС путем образования ковалентных связей, в данном случае ЛС может быть инкапсулировано во внутренние ветви дендримера или прикреплено к внешним концам ветвей. Для облегчения циркуляции и нацеливания структура дендримеров может быть модифицирована путем добавления лигандов или заменой функциональных групп с целью дальнейшего использования их при лечении онкологических заболеваний или доставке вакцин [24, 25]. В настоящее время данная транспортная система реализована в препарате VivaGel® (Starpharma Holdings Ltd., Австралия), направленном на терапию ВИЧ и герпеса и одобренном FDA для клинического применения в 2013 году.

Биополимерные носители

Биоразлагаемые наночастицы из растительных полимеров наиболее предпочтительны из-за их высокой биосовместимости и низкой токсичности [27–29]. Наличие и возможность модификации таких функциональных групп в молекулах, как —COOH, —NH_2, —OH, способствуют появлению новых производных с разнообразными физико-химическими свойствами. К наиболее перспективным и активно изучаемым в настоящее время полимерам следует отнести полисахариды. Было установлено, что наночастицы на основе хитозана демонстрируют выраженные мукоадгезивные свойства, что, в свою очередь, способствует эффективному проникновению ЛС через слизистые оболочки. Это обусловлено наличием аминогрупп в структуре полимера, способных к протонированию и последующему электростатическому взаимодействию с отрицательно заряженными сиаловыми группами муцинов, что усиливает адгезию наночастиц хитозана [30]. Создание самоорганизующихся амфи-

фильных частиц на основе крахмала, глицирретиновой кислоты и биотина с последующей инкапсуляцией доксорубицина поспособствовало более высокому поглощению ЛС клетками и, как следствие, более высокой эффективности в отношении клеток HepG2 [31]. В свою очередь, некоторые полисахариды, такие как агароза, могут образовывать гели и микрогели, которые служат матрицей для удержания и последующего высвобождения молекулы активной фармацевтической субстанции [32]. Так, в гидрогель на основе сополимера полимолочной и гликолевой кислот (PLGA) был внедрен триамцинолона ацетонид. Полученная форма представляет собой внутрисуставную инъекцию, применяемую для лечения остеоартрита коленного сустава, и была одобрена FDA в 2017 году как Zilretta® (Flexion Therapeutics, Inc., США).

Неорганические наночастицы

Уникальные физико-химические свойства частиц неорганической природы позволяют активно применять их в направленной доставке лекарственных средств. Из всех металлических частиц наиболее значимыми являются золотые наночастицы, поскольку они могут быть использованы в качестве СД ЛС и фототермического агента (наночастицы, преобразуя поглощенный свет в тепло, способствуют нагреванию опухолевых клеток с их последующих разрушением) в терапии онкологических заболеваний [33, 34]. Мезопористые кремниевые частицы, обладающие высокой пористостью и большой площадью поверхности, используются в противоопухолевой практике для доставки гидрофобных и гидрофильных химиотерапевтических агентов [35]. Магнитные наночастицы оксидов железа, цинка, меди обладают суперпарамагнитными свойствами. При приложении внешнего магнитного поля магнитные моменты наночастиц выстраиваются вдоль направления поля, что позволяет управлять их локализацией и делает их перспективными кандидатами для доставки лекарственных средств [33, 36, 37]. Уникальность магнитных наночастиц состоит в том, что некоторые из них могут выступать как самостоятельные терапевтические агенты. Например, в 2009 году FDA одобрило препарат Feraheme® (AMAG Pharmaceuticals, США) для лечения железодефицитной анемии.

Клеточные носители лекарственных средств

Инновационным подходом в направленной доставке ЛС является использование клеточных систем. К ключевым преимуществам данных носителей следует отнести их естественную способность к таргетингу, что реализуемо благодаря их врожденной способности к избирательному взаимодействию с конкретными мишенями за счет рецепторов и хемотаксиса. Так, лейкоциты проникают через гематоэнцефалический барьер и доставляют ЛС непосредственно в патологические очаги, мезенхимальные стволовые клетки мигрируют в зоны опухоли и воспаления. Использование собственных клеток пациентов (аутологичных) снижает риск иммунного отторжения. Модификация структуры клеток позволяет обеспечить пролонгированное действие лекарственного препарата за счет увеличения его циркуляции в организме [38]. Однако данный подход сопряжен с рядом трудностей: прежде всего трудоемкость культивирования клеток затрудняет масштабирование производства, а использование донорских (аллогенных) клеток способно вызвать ряд нежелательных иммунных реакций [39]. Интересным подходом является использование CAR-T-терапии (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy)[1], положенной в основу таких препаратов, как Yescarta® (Gilead Sciences, Inc., США), Kymriah® (Novartis Pharma Stein AG , Швейцария).

Краткая характеристика препаратов на основе вышеуказанных носителей приведена в таблице 1.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА НОСИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Контроль качества систем доставки лекарственных препаратов является одним из ключевых аспектов в обеспечении эффективной и безопасной терапии, который сопряжен с рядом трудностей. Они связаны прежде всего с отсутствием единых регуляторных стандартов для оценки качества СД ввиду многообразия их форм, состава и технологии получения. Ряд регуляторных органов, среди которых Европейское агентство лекарственных средств (EMA) в Европе и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в США, внедрили руководства для промышленности, основываясь на имеющихся научных данных, однако выделенные в них параметры не являются нормативными требованиями, а скорее носят рекомендательный характер в дополнение к руководящим принципам ICH и стандартам ISO[2, 3, 4, 5, 6] (рисунок 4).

---

[1] Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials. Available at: https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm. Accessed: 02.02.2025.

[2] Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator-liposomal-product-0. Accessed: 02.02.2025.

[3] Liposome Drug Products. Guidance for Industry. Available at: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070570.pdf. Accessed: 02.02.2025.

[4] Guideline for the Development of Liposome Drug Products. Available at: http://www.nihs.go.jp/drug/section4/160328_MHLW_liposome_guideline.pdf. Accessed: 02.02.2025.

[5] Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/development-block-copolymer-micelle-medicinal-products. Accessed: 02.02.2025.

[6] Q8(R2) Pharmaceutical Development. Available at: https://www.ich.org/page/quality-guidelines. Accessed: 02.02.2025.

Таблица 1. Преимущества и недостатки некоторых препаратов, созданных с использованием носителей ЛС

Table 1. Advantages and disadvantages of some drugs created using drug carriers

Тип носителя Type of drug carrier	**Наименование ЛП** Name of the drug	**Применение** Application	**Преимущества** Advantages	**Недостатки** Disadvantages
Липосомы Liposomes	Doxil®	Рак яичников, саркома Капоши Ovarian cancer, Kaposi's sarcoma	Снижение кардиотоксичности, пролонгированное действие Reduction of cardiotoxicity, prolonged action	Высокая стоимость High cost
	AmBisome®	Грибковые инфекции Fungal infections	Снижение нефротоксичности по сравнению с классическим амфотерицином B Reduction of nephrotoxicity compared with classical amphotericin B	Высокая стоимость High cost
	Vyxeos®	Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	Улучшенная эффективность комбинации цитарабин/даунорубицин Improved effectiveness of cytarabine/daunorubicin combination	Токсичность для костного мозга Bone marrow toxicity
	Marqibo®	Лейкемия, лимфома Leukemia, lymphoma	Пролонгированное высвобождение, снижение нейротоксичности Extended release, reduced neurotoxicity	Ограниченная эффективность при рецидивах Limited effectiveness in relapses
	Onpattro®	Наследственный транстиретиновый амилоидоз Hereditary transthyretin amyloidosis	Таргетинг на печень, защита мРНК от деградации Prolonged release, reduced nephrotoxicity	Высокая цена, риск инфузионных реакций High price, risk of infusion reactions
	Comirnaty®	COVID-19	Высокая эффективность доставки мРНК, быстрое производство High efficiency of mRNA delivery, fast production	Требуют сверхнизких температур хранения Require ultra-low storage temperatures
	Spikevax®	COVID-19		
Дендримеры Dendrimers	VivaGel®	Профилактика ВИЧ/герпеса Prevention of HIV/HSV	Мультивалентность, высокая активность Multivalence, high activity	Ограниченное применение (не для системной доставки) Limited use (not for system delivery)
Суперпарамагнитные наночастицы Superparamagnetic nanoparticles	Feraheme®	Железодефицитная анемия Iron deficiency anemia	Двойное применение (терапия + диагностика), быстрое введение Dual use (therapy + diagnosis), rapid administration	Риск анафилаксии, ограниченный срок хранения Risk of anaphylaxis, limited shelf life
Полимерные мицеллы Polymer micelles	Genexol-PM®	Рак молочной железы, легких Breast and lung cancer	Отсутствие токсичного кремофора, повышенная растворимость Absence of toxic cremophore, increased solubility	Риск диссоциации *in vivo*, ограниченная емкость загрузки Risk of dissociation in vivo, limited loading capacity
Полимерные наночастицы Polymer nanoparticles	Zilretta®	Остеоартрит коленного сустава Knee osteoarthritis	Пролонгированное действие (до 12 недель), снижение системной токсичности Prolonged action (up to 12 weeks), reduction of systemic toxicity	Ограниченная эффективность при тяжелых формах Limited effectiveness in severe forms

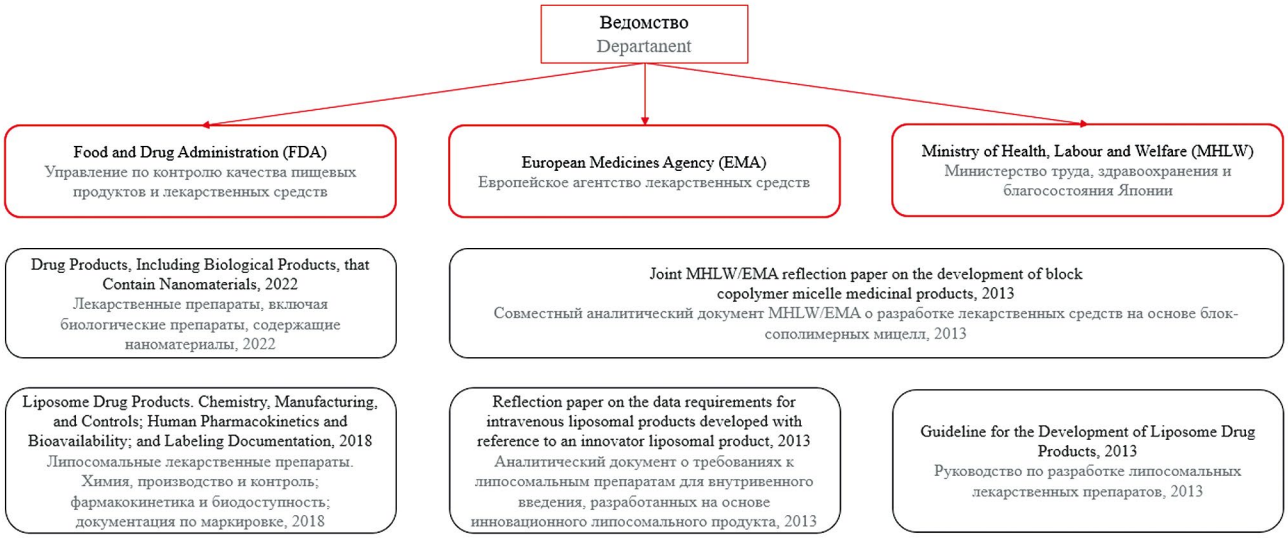

Рисунок 4. Руководства по контролю качества носителей лекарственных средств

Figure 4. Guidelines for quality control of drug carriers

Параметры качества, контролируемые в системах доставки лекарственных средств

Критические атрибуты качества (КАК) продукта – это физические, химические, биологические или микробиологические свойства или характеристики, которые могут повлиять на фармакокинетическую или фармакодинамическую эффективность готового продукта [40]. Системный анализ имеющихся на данный момент документов в области качества позволил выделить как общие КАК, характерные для всех типов носителей, так и частные (таблица 2). Стоит отметить, что для носителей лекарственных препаратов должны быть определены физико-химические параметры и дана биологическая характеристика.

Одной из ключевых характеристик носителей является морфология частиц. Данная характеристика включает размер, форму и ламеллярность, поскольку они оказывают влияние на поглощение их клетками, биораспределение и период полураспада [41, 42]. Основные методы определения данных показателей с указанием их преимуществ и недостатков представлены в работе группы российских ученых [О. Н. Пожарицкая и др.] [42].

Таблица 2. Атрибуты качества наноносителей лекарственных средств в соответствии с основными руководствами

Table 2. Quality attributes of drug nanocarriers in accordance with the main guidelines

Атрибут качества Quality attribute	Тип носителя Type of drug carrier				
	Липосомальные ЛС Liposomal drug products			Наноколлоиды на основе железа Iron-based nano-colloidal	Блок-сополимерные мицеллы Blok copolymer mycells
	Регулирующее агентство Regulatory agency				
	FDA	EMA	MLHW	EMA	EMA / MHLW
Общие атрибуты качества **Common quality attributes**					
Морфология Morphology	+	+	+	+	+
Размер частиц Particle size	+	+	+	+	+
Заряд поверхности частицы (дзета-потенциал) Particle surface charge (zeta potential)	+	+	+	+	+
Контроль основных компонентов Control of the main components	+	+	+	+	+

Окончание таблицы 2

Атрибут качества Quality attribute	**Тип носителя** Type of drug carrier				
	Липосомальные ЛС Liposomal drug products			**Наноколлоиды на основе железа** Iron-based nano-colloidal	**Блок-сополимерные мицеллы** Blok copolymer mycells
	Регулирующее агентство Regulatory agency				
	FDA	**EMA**	**MLHW**	**EMA**	**EMA / MHLW**
Продукты распада Decomposition products	+	+	+	+	+
Стабильность Stability	+	+	+	+	+
Примеси Impurities	+	+	+	+	+
Частные атрибуты качества Private quality attributes					
Контроль промежуточных продуктов в процессе производства Control of intermediates in the production process	+	+	+	+	н/к n/c
Ламеллярность Lamellarity	+	н/к n/c	+	н/к n/c	н/к n/c
Характеристика поверхности Surface characteristics	+	н/к n/c	н/к n/c	н/к n/c	+
Вязкость Viscosity	+	н/к n/c	н/к n/c	н/к n/c	+
Степень насыщения ЛС Degree of drug saturation	+	н/к n/c	+	+	н/к n/c
Термодинамические свойства мембраны Thermodynamic properties of the membrane	+	н/к n/c	+	н/к n/c	н/к n/c
Высвобождение ЛС *in vitro* Drug release *in vitro*	+	н/к n/c	+	н/к n/c	+
Оценка целостности липосом в ответ на факторы Assessment of liposome integrity in response to factors	+	н/к n/c	+	н/к n/c	н/к n/c
Остаточные органические растворители Residual organic solvents	+	+	н/к n/c	н/к n/c	+
Ассоциативное число An associative number	н/к n/c	н/к n/c	н/к n/c	н/к n/c	+
Соотношение связанного углевода к железу The ratio of bound carbon to iron	н/к n/c	н/к n/c	н/к n/c	+	н/к n/c
Размер железного сердечника The size of the iron core	н/к n/c	н/к n/c	н/к n/c	+	н/к n/c
Количество лабильного железа, выделяющегося из продукта при введении The amount of labile iron released from the product during administration	н/к n/c	н/к n/c	н/к n/c	+	н/к n/c

Примечание. FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США).
EMA – Европейское агентство лекарственных средств (Нидерланды).
MHLW – Министерство здравоохранения, труда и благосостояния (Япония).
«+» – данный показатель контролируется.
«н/к» – данный показатель не контролируется.

Note. FDA – Food and Drug Administration (USA).
EMA – European Medicines Agency (Netherlands).
MHLW – Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan).
"+" – this indicator is monitored.
"n/c" – this indicator is not controlled.

Заряд поверхности мембраны носителей

Данный показатель является обязательной характеристикой качества для всех видов носителей, поскольку он отражает термодинамическую устойчивость частиц. Величина дзета-потенциала позволяет определить, будет стабильна частица или нет. Так, например, липосомы с высокими отрицательными или положительными значениями дзета-потенциала отталкиваются друг от друга, преодолевая естественную тенденцию к агрегации, и остаются монодисперсными [43].

В данный момент определение дзета-потенциала носителей можно проводить на приборах динамического светорассеяния, которые позволяют регистрировать изменения интенсивности рассеянного света из-за подвижности наночастиц под действием электрического поля, приложенного к зарядам частиц. Но, поскольку величина дзета-потенциала зависит от условий окружающей среды, значения pH и температуры, для получения достоверных и сопоставимых результатов следует значительное внимание уделять валидационным параметрам, а именно робастности [44].

Контроль основных компонентов носителей

Особое внимание в анализируемых руководящих документах уделено необходимости установления и/или подтверждения структуры компонентов носителей, учитывая специфичность расположения характерных функциональных групп и боковых цепей, поскольку это влияет непосредственно на качество как самого носителя, так и лекарственного препарата в целом. В настоящее время для установления и/или подтверждения структуры молекул носителей активно используются спектральные методы анализа, среди которых спектроскопия ядерного магнитного резонанса, рамановская спектроскопия, масс-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Метод ядерного магнитного резонанса, который основан на регистрации химических сдвигов ядер, является одним из основных способов анализа структуры химических соединений. ЯМР подходит для одновременного качественного и количественного определения основных компонентов носителей, а также возможных примесей. При анализе методом ЯМР используют разные способы, которые зависят от типа изучаемых ядер, например ^{1}H (протон), ^{13}C (углерод), ^{15}N (азот), ^{31}P (фосфор). Так, в литературе есть сведения об использовании методов ^{1}H—, ^{13}C— и ^{31}P-ЯМР для установления молекулярной структуры структурных компонентов липосом [44–47], мицелл, дендримеров [48], ниосом [59].

Поскольку фосфолипиды в своей структуре имеют, как правило, одно ядро ^{31}P, для которого характерны высокое гидромагнитное отношение и вторая, после ядра ^{1}H, чувствительность, то оно считается более подходящим для анализа молекул фосфолипидов [49].

Рамановская спектроскопия. Данный метод основан на неупругом рассеянии фотонов при взаимодействии с исследуемым веществом и используется для характеристики и/или регистрации изменений в структуре или свойствах различных структур, в частности углеродных нанотрубок и их композитов, образованных наночастицами титана диоксида [50], для подтверждения структуры липидных наночастиц, ниосом и полисахаридных наночастиц [51–53].

Масс-спектрометрия является наиболее используемым в последние годы инструментом для анализа липидов ввиду своей высокой чувствительности и универсальности. Данный метод основан на определении молекулярных масс исследуемых соединений и часто применяется в сочетании с хроматографическими методами [54–61].

Идентификация
и количественное определение наночастиц

Хроматографические методы анализа являются предпочтительными при качественном и количественном анализе наночастиц на основе липидов. Жидкостная хроматография нашла наиболее широкое применение в анализе липидных молекул. Согласно данным литературы (таблица 3), исследователи, как правило, прибегают к обращенно-фазовому варианту ВЭЖХ. Как представлено в таблице, после хроматографического разделения соединения могут быть идентифицированы с помощью различных детекторов: ультрафиолетового, испарительного рассеяния света, заряженных аэрозолей, а также с помощью масс-спектрометрического. Помимо этого, данными способами можно анализировать не только молекулы, являющиеся субстратами для синтеза наночастиц, но и полученные липидные носители после предварительного разрушения органическими растворителями [54].

Наряду с жидкостной хроматографией газовая хроматография также может быть использована для анализа липидов, однако после предварительной дериватизации с целью превращения аналита в метиловые эфиры. В последние десятилетия прошлого века газовая хроматография использовалась преимущественно в совокупности с пламенно-ионизационным детектором, однако в настоящее время наиболее часто исследовательские группы работают с масс-селективным детектором [60, 61].

Одним из основных преимуществ представленных в таблице методик является быстрое время записи хроматограммы, что позволяет активно использовать их при проведении рутинного анализа и при анализе промежуточных продуктов синтеза.

Таблица 3. **Сравнительная характеристика некоторых методик хроматографического определения липидных компонентов наноносителей**

Table 3. **Comparative characteristics of some methods of chromatographic determination of lipid components of nanocarriers**

Метод Metod	**Колонка** Column	$t_{колонки}$, °C t_{column}, °C	**Подвижная фаза** Mobile phase	**Скорость потока, мл/мин** Flow rate, ml/min	**Соединения** Compounds	**Детектор** Detector	**Время записи хроматограммы, мин** Chromatogram recording time, min	**Литература** References
ВЭЖХ HPLC	Hypersil Silica (Hewlett Packard), 200 × 4,6 мм, 5 мкм Hypersil Silica (Hewlett Packard), 200 × 4,6 mm, 5 µm	40	Ацетонитрил, о-фосфорная кислота (конц.), метанол (95 : 2 : 3) Acetonitrile, O-phosphorus oxygen (conc), methanol (95 : 2 : 3)	1,5	Фосфатидилхолин Phosphatidylcholine	УФ UV	10	[60]
	Zorbax Eclipse XDB-C18, 150 × 4 мм 2, 5 мкм Zorbax Eclipse XDB-C18, 150 × 4 mm 2, 5 µm	25	Изопропиловый спирт, вода и метанол (70 : 22 : 8) Isopropyl vancomycin alcohol, water and methanol (70 : 22 : 8)	0,5	Фосфатидилхолин Phosphatidylcholine	УФ UV	15	[61]
	Phenomenex Luna C18, 150 × 4,6 мм, 5 мкм Phenomenex Luna C18, 150 × 4,6 mm, 5 µm	28	Изопропанол, ацетонитрил, вода (60 : 30 : 10) Isopropanol, acetonitrile, water (60 : 30 : 10)	1,0	Холестерол Cholesterol	УФ UV	16	[62]
	Zorbax Eclipse Plus C18, 2,1 × 100 мм, 3,5 мкм Zorbax Eclipse Plus C18, 2,1 × 100 mm, 3,5 µm	12	Ацетонитрил, метанол (60 : 40) Acetonitrile, methanol (60 : 40)	0,5	Холестерол Cholesterol	УФ UV	7	[63]
	Hypersil BDS C8, 15 см × 4,6 мм, 5 мкм Hypersil BDS C8, 15 cm × 4,6 mm, 5 µm	60	Буферный раствор фосфата аммония (pH 2,7), метанол (15 : 85) Bufern extravor phosphate ammonium (aposematic 2,7), methanol (15 : 85)	2,0	Холестерин и ДОФХ Cholesterol and DOPA	УФ UV	20	[64]
	Inertsil GLTM , 250 × 4,6 мм, 5 мкм Inertsil GLTM , 250 × 4,6 mm, 5 µm	30	Метанол:ацетонитрил (90 : 10) Methanol: acetonitri (90 : 10)	1,0	Фосфатидилхолин Phosphatidylcholine	УФ-/испарительный детектор светорассеяния UV/ELSD	15	[65]

Окончание таблицы 3

Метод Metod	**Колонка** Column	$t_{колонки}$, °C t_{column}, °C	**Подвижная фаза** Mobile phase	**Скорость потока, мл/мин** Flow rate, ml/min	**Соединения** Compounds	**Детектор** Detector	**Время записи хроматограммы, мин** Chromatogram recording time, min	**Литература** References
ВЭЖХ HPLC	Luna C18(2), 150 × 4,6 мм, 3 мкм Luna C18(2), 150 × 4,6 mm, 3 µm	20	Элюент А (0,15 % ТФУ в H_2O) и элюент В (0,1 % ТФУ в MeOH). 0 мин 85 % В, 0,1–7,5 мин 85–100 % В, 7,5–12 мин 100 % В, 12–15 мин 85 % В Eluent A (0.15 % TFC in H_2O) and eluent B (0.1 % TFC in MeOH). 0 min 85 % in, 0.1–7.5 min 85–100 % in. 7.5–12 min 100 % V, 12–15 min 85 % B	2,0	1,2-диолеоил-3-триметиламмоний пропан / ДМГ-ПЭГ-2000 /холестерин / ДОФЭ / ДСФЕ-ПЭГ-2000 1,2-Dioleoyl-3-trimethylammonium propane / MG-PEG-2000 / Cholesterol/DFE / DFE-PEG-2000	Детектор заряженных аэрозолей Charged aerosol detector	15	[66]
ГХ GH	HP-5MC, 30 м × 0,25 мм, 0,33 мкм HP-5MC, 30 m × 0,25 mm, 0,33 µm	0–3 мин 150, затем до 280 (20 °C/мин) 0–3 min 150, then up to 280 (20 °C/min)	Гелий Gellius	1,0	Фосфатидиламины Phosphatidylamines	Масс-селективный Mass-selective	30	[67]
	MXT-1, 30 м × 0,25 мм, 0,25 мкм MXT-1, 30 m × 0,25 mm, 0,25 µm	0–3 мин 260, до 320 (10 °C/ мин), до 330 (2 °C/ мин) до 380 (30 °C/мин 0–3 min 260, up to 320 (10 °C/min), up to 330 (2 °C/min) up to 380 (30 °C/min	Гелий Gellius	1,1	Холестерин Cholesterol	Масс-селективный Mass-selective	27	[68]

Подводя итог, можно сделать вывод, что спектральные и хроматографические методы могут служить полезными инструментами при идентификации и количественном определении липидных компонентов наночастиц.

Стабильность наноносителей

В процессе хранения наночастицы должны быть как химически, так и физически стабильны, сохраняя свои размеры [15]. Некоторые липидные наночастицы во время хранения могут сливаться в большие агрегаты с изменением величины поверхностного заряда, что может быть визуализировано с использованием методов микроскопии. Химическая же стабильность носителей, в частности их компонентов, может быть определена с помощью методов, описанных ранее.

Степень загрузки наноносителя лекарственным веществом

Оценка степени насыщения носителя ЛС является одним из ключевых атрибутов качества. Именно этот параметр позволяет оценить количество препарата, включенное в носитель, и предопределить терапевтическую эффективность данной лекарственной формы. В данный момент методы оценки степени насыщения можно разделить на прямые и косвенные (таблица 4).

Таблица 4. Методы оценки степени насыщения носителей ЛС

Table 4. Methods for assessing the degree of saturation of carriers with a drug

Прямые методы Direct methods	**Косвенные методы** Indirect methods
Хроматографические: – ВЭЖХ; – ГХ Chromatographic: – HPLC; – GH	Определение свободного ЛС Definition of a free drug
Спектроскопические: – УФ-спектроскопия; – Флуоресцентная спектроскопия; – ЯМР-спектроскопия; – Масс-спектрометрия; Spectroscopic: – UV spectroscopy; – Fluorescence spectroscopy; – NMR spectroscopy; – Mass spectrometry	Метод разрушения носителя The method of destruction of the carrier

Выбор метода анализа следует осуществлять в соответствии с характеристиками действующего вещества и носителя. Хроматографические методы анализа могут быть применены после экстракции действующего вещества из СД или после разрушения последней. Метод УФ-спектроскопии подходит для анализа АФС, имеющих характерные спектры поглощения, а флуоресцентная спектроскопия применяется при анализе флуоресцентных или меченых соединений. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса позволяет оценить загрузку, а также взаимодействие носителя и действующего вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре представлена системная характеристика подходов к контролю качества систем доставки и их компонентов, которые существуют в настоящее время. Показано, что отсутствие единых стандартизованных подходов к контролю качества затрудняет анализ ряда общих и частных атрибутов качества носителей из-за вариативности методов оценки стабильности носителя, степени инкапсуляции ЛС, характеристики мембраны и ее термодинамических свойств и т. д. Это зачастую приводит к неоднозначности результатов исследования и сложности сравнения данных. Помимо этого, отсутствие единых стандартов усложняет процесс регистрации новых препаратов ввиду сложности предоставления четких воспроизводимых данных о качестве и безопасности из-за методологической неоднородности.

Следовательно, разработка аналитических подходов, которые могут иметь широкое практическое применение, а также алгоритмизация процесса стандартизации различных систем доставки является одним из векторных направлений фармацевтической аналитики.

Гармонизация российских стандартов с международными нормами, а также унификация критериев приемлемости для ключевых показателей качества позволит минимизировать риски, связанные с производством и использованием носителей ЛС, а также обеспечит высокие стандарты качества на всех этапах жизненного цикла препарата – от разработки до непосредственного применения пациентом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wen H., Jung H., Li X. Drug delivery approaches in addressing clinical pharmacology-related issues: opportunities and challenges. *The AAPS Journal*. 2015;17:1327–1340. DOI: 10.1208/s12248-015-9814-9.
2. Franzè S., Musazzi U. M., Minghetti P., Cilurzo F. Drug-in-micelles-in-liposomes (DiMiL) systems as a novel approach to prevent drug leakage from deformable liposomes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;130:27–35. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.01.013.
3. Li C., Wang Y., Du Y., Qian M., Jiang H., Wang J., Murthy N., Huang R. Side effects-avoided theranostics achieved by biodegradable magnetic silica-sealed mesoporous polymer-drug with ultralow leakage. *Biomaterials*. 2018;186:1–7. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.039.
4. Niu M., Lu Y., Hovgaard L., Guan P., Tan Y., Lian R., Qi J., Wu W. Hypoglycemic activity and oral bioavailability of insulin-loaded liposomes containing bile salts in rats: The effect of cholate type, particle size and administered dose.

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2012;81(2):265–272. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.02.009.
5. Li C., Zhang Y., Wan Y., Wang J., Lin J., Li Z., Huang P. STING-activating drug delivery systems: Design strategies and biomedical applications. *Chinese Chemical Letters*. 2021;32(5):1615–1625. DOI: 10.1016/j.cclet.2021.01.001.
6. Atanase L. I. Micellar drug delivery systems based on natural biopolymers. *Polymers*. 2021;13(3):477. DOI: 10.3390/polym13030477.
7. Jafernik K., Ładniak A., Blicharska E., Czarnek K., Ekiert H., Wiącek A. E., Szopa A. Chitosan-based nanoparticles as effective drug delivery systems—a review. *Molecules*. 2023;28(4):1963. DOI: 10.3390/molecules28041963.
8. Guimarães D., Cavaco-Paulo A., Nogueira E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;601:120571. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120571.
9. Song Z., Lin Y., Zhang X., Feng C., Lu Y., Gao Y., Dong C. Cyclic RGD peptide-modified liposomal drug delivery system for targeted oral apatinib administration: enhanced cellular uptake and improved therapeutic effects. *International Journal of Nanomedicine*. 2017;12:1941–1958. DOI: 10.2147/IJN.S125573.
10. Nehal N., Rohilla A., Sartaj A., Baboota S., Ali J. Folic acid modified precision nanocarriers: charting new frontiers in breast cancer management beyond conventional therapies. *Journal of Drug Targeting*. 2024;32(8):855–873. DOI: 10.1080/1061186X.2024.2356735.
11. Gagliardi A., Giuliano E., Venkateswararao E., Fresta M., Bulotta S., Awasthi V., Cosco D. Biodegradable polymeric nanoparticles for drug delivery to solid tumors. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:601626. DOI: 10.3389/fphar.2021.601626.
12. Blanco E., Shen H., Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nature Biotechnology*. 2015;33(9):941–951. DOI: 10.1038/nbt.3330.
13. Wang N., Wang T., Li T., Deng Y. Modulation of the physicochemical state of interior agents to prepare controlled release liposomes. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2009;69(2):232–238. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2008.11.033.
14. Nogueira E., Gomes A. C., Preto A., Cavaco-Paulo A. Design of liposomal formulations for cell targeting. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015;136:514–526. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2015.09.034.
15. Mali A. D., Bathe R. S. An updated review on liposome drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*. 2015;5(3):151–157. DOI: 10.5958/2231-5691.2015.00023.4.
16. Tam Y., Chen S., Cullis P. Advances in lipid nanoparticles for siRNA delivery. *Pharmaceutics*. 2013;5(3):498–507. DOI: 10.3390/pharmaceutics5030498.
17. Pastore M. N., Kalia Y. N., Horstmann M., Roberts M. S. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172(9);2179–2209. DOI: 10.1111/bph.13059.
18. Damnjanović J, Nakano H., Iwasaki Y. Simple and efficient profiling of phospholipids in phospholipase D-modified soy lecithin by HPLC with charged aerosol detection. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 2013;90:951–957. DOI: 10.1007/s11746-013-2236-x.
19. Shirane D., Tanaka H., Nakai Y., Yoshioka H., Akita H. Development of an alcohol dilution–lyophilization method for preparing lipid nanoparticles containing encapsulated siRNA. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2018;41(8):1291–1294. DOI: 10.1248/bpb.b18-00208.
20. Schoenmaker L., Witzigmann D., Kulkarni J. A., Verbeke R., Kersten G., Jiskoot W., Crommelin D. J. A. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;601:120586. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120586.
21. Smith M. C., Crist R. M., Clogston J. D., McNeil S. E. Zeta potential: a case study of cationic, anionic, and neutral liposomes. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2017;409:5779–5787. DOI: 10.1007/s00216-017-0527-z.
22. Jiang G.-B., Quan D., Wang H., Liao K. Preparation of polymeric micelles based on chitosan bearing a small amount of highly hydrophobic groups. *Carbohydrate Polymers*. 2006;66(4):514–520.
23. Li J., Li Z., Zhou T., Zhang J., Xia H., Li H., He J., He S., Wang L. Positively charged micelles based on a triblock copolymer demonstrate enhanced corneal penetration. *International Journal of Nanomedicine*. 2015;10:6027–6037. DOI: 10.2147/IJN.S90347.
24. Li J., Liang H., Liu J., Wang Z. Poly (amidoamine) (PAMAM) dendrimer mediated delivery of drug and pDNA/siRNA for cancer therapy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;546(1–2):215–225. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.05.045.
25. Yellepeddi V. K., Ghandehari H. Poly(amido amine) dendrimers in oral delivery. *Tissue Barriers*. 2016;4(2):e1173773. DOI: 10.1080/21688370.2016.1173773.
26. Pires P. C., Mascarenhas-Melo F., Pedrosa K., Lopes D., Lopes J., Macário-Soares A., Peixoto D., Giram P. S., Veiga F., Paiva-Santos A. C. Polymer-based biomaterials for pharmaceutical and biomedical applications: A focus on topical drug administration. *European Polymer Journal*. 2023;187:111868. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2023.111868.
27. Sharma R. Biodegradable Polymer Nanoparticles: Therapeutic Applications and Challenges. *Oriental Journal Of Chemistry*. 2022;38(6):1419–1427. DOI: 10.13005/ojc/380612.
28. Sung Y. K., Kim S. W. Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research*. 2020;24(1):12. DOI: 10.1186/s40824-020-00190-7.
29. Matalqah S. M., Aiedeh K., Mhaidat N. M., Alzoubi K. H., Bustanji Y., Hamad I. Chitosan nanoparticles as a novel drug delivery system: a review article. *Current Drug Targets*. 2020;21(15):1613–1624. DOI: 10.2174/1389450121666200711172536.
30. Idrees H., Zaidi S. Z. J., Sabir A., Khan R. U., Zhang X., Hassan S. A review of biodegradable natural polymer-based nanoparticles for drug delivery applications. *Nanomaterials*. 2020;10(10):1970. DOI: 10.3390/nano10101970.
31. Chen X., Han W., Wang G., Zhao X. Application prospect of polysaccharides in the development of anti-novel coronavirus drugs and vaccines. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;164:331–343. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.106.
32. Mandava K. Biological and non-biological synthesis of metallic nanoparticles: Scope for current pharmaceutical research. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;79(4):501–512.
33. Vangijzegem T., Stanicki D., Laurent S. Magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery: applications and characteristics. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2019;16(1):69–78. DOI: 10.1080/17425247.2019.1554647.
34. Ojea-Jiménez I., Comenge J., García-Fernández L., Megson Z. A., Casals E., Puntes V. F. Engineered inorganic nanoparticles for drug delivery applications. *Current Drug Metabolism*. 2013;14(5):518–530. DOI: 10.2174/1389200213149990008.

35. Hu X., Zhang Y., Ding T., Liu J., Zhao H. Multifunctional gold nanoparticles: a novel nanomaterial for various medical applications and biological activities. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:990. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00990.
36. Xie W., Guo Z., Gao F., Gao Q., Wang D., Liaw B.-S., Cai Q., Sun X., Wang X., Zhao L. Shape-, size- and structure-controlled synthesis and biocompatibility of iron oxide nanoparticles for magnetic theranostics. *Theranostics*. 2018;8(12):3284–3307. DOI: 10.7150/thno.25220.
37. Ries C. H., Cannarile M. A., Hoves S., Benz J., Wartha K., Runza V., Rey-Giraud F., Pradel L. P., Feuerhake F., Klaman I., Jones T., Jucknischke U., Scheiblich S., Kaluza K., Gorr I. H., Walz A., Abiraj K., Cassier P. A., Sica A., Gomez-Roca C., de Visser K. E., Italiano A., Le Tourneau C., Delord J.-P., Levitsky H., Blay J.-Y., Rüttinger D. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell*. 2014;25(6):846–859. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.05.016.
38. Mitchell M. J., Billingsley M. M., Haley R. M., Wechsler M. E., Peppas N. A., Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021;20(2):101–124. DOI: 10.1038/s41573-020-0090-8.
39. Sterner R. C., Sterner R. M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(4):69. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7.
40. Tam Y. Y. C., Chen S., Cullis P. R. Advances in lipid nanoparticles for siRNA delivery. *Pharmaceutics*. 2013;5(3):498–507. DOI:10.3390/pharmaceutics5030498.
41. Sydow K., Nikolenko H., Lorenz D., Müller R. H., Dathe M. Lipopeptide-based micellar and liposomal carriers: Influence of surface charge and particle size on cellular uptake into blood brain barrier cells. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;109:130–139. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.09.019.
42. Pozharitskaya O. N., Kozur Yu. M., Osochuk S. S., Flisyuk E. V., Smekhova I. E., Malkov S. D., Zarifi K. O., Titovich I. A., Krasova E. K., Shikov A. N. Liposomes – metabolically active drug transport systems: visualization and pharmacokinetic. Part 2 (review). *Drug development & registration*. 2024;13(4):78–98. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1919.
43. Fischer K., Schmidt M. Pitfalls and novel applications of particle sizing by dynamic light scattering. *Biomaterials*. 2016;98:79–91. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.05.003.
44. Forero Ramirez L. M., Rihouey C., Chaubet F., Le Cerf D., Picton L. Characterization of dextran particle size: How frit-inlet asymmetrical flow field-flow fractionation (FI-AF4) coupled online with dynamic light scattering (DLS) leads to enhanced size distribution. *Journal of Chromatography A*. 2021;1653:462404. DOI: 10.1016/j.chroma.2021.462404.
45. Sitterberg J., Özcetin A., Ehrhardt C., Bakowsky U. Utilising atomic force microscopy for the characterisation of nanoscale drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010;74(1):2–13. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.09.005.
46. Akhtar K., Khan S. A., Khan S. B., Asiri A. M. Scanning electron microscopy: Principle and applications in nanomaterials characterization. In: Sharma S. K., editor. Handbook of Materials Characterization. Cham: Springer; 2018. P. 113–145. DOI: 10.1007/978-3-319-92955-2_4.
47. Yang Y., Chen Y., Li D., Lin S., Chen H., Wu W., Zhang W. Linolenic acid conjugated chitosan micelles for improving the oral absorption of doxorubicin via fatty acid transporter. *Carbohydrate Polymers*. 2023;300:120233. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.120233.
48. Dehghani B., Mirzaei M., Lohrasbi-Nejad A. Characterization of Thermoresponsive Poly(N-vinylcaprolactam) Polymer Containing Doxorubicin-Loaded Niosomes: Synthesis, Structural Properties, and Anticancer Efficacy. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2025;20(1):7.
49. Silva K. C., Corio P., Santos J. J. Characterization of the chemical interaction between single-walled carbon nanotubes and titanium dioxide nanoparticles by thermogravimetric analyses and resonance Raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*. 2016;86:103–108.
50. Xiong X., Wang Y., Zou W., Duan J., Chen Y. Preparation and characterization of magnetic chitosan microcapsules. *Journal of Chemistry*. 2013;2013:585613. DOI: 10.1155/2013/585613.
51. Luo G., Yang Q., Yao B., Tian Y., Hou R., Shao A., Li M., Feng Z., Wang W. Slp-coated liposomes for drug delivery and biomedical applications: potential and challenges. *International Journal of Nanomedicine*. 2019;14:1359–1383. DOI: 10.2147/IJN.S189935.
52. Li Y., Driver M., Decker E., He L. Lipid and lipid oxidation analysis using surface enhanced Raman spectroscopy (SERS) coupled with silver dendrites. *Food Research International*. 2014;58:1–6. DOI: 10.1016/j.foodres.2014.01.056.
53. Jangle R. D., Galge R. V., Patil V. V., Thorat B. N. Selective HPLC method development for soy phosphatidylcholine fatty acids and its mass spectrometry. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;75(3):339–345. DOI: 10.4103/0250-474X.117435.
54. Singh R., Bharti N., Madan J., Hiremath S. N. A rapid isocratic high-performance liquid chromatography method for determination of cholesterol and 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine in liposome-based drug formulations. *Journal of Chromatography A*. 2015;1073(1–2):347–353.
55. Son H.-H., Moon J.-Y., Seo H. S., Kim H. H., Chung B. C., Choi M. H. High-temperature GC-MS-based serum cholesterol signatures may reveal sex differences in vasospastic angina. *Journal of Lipid Research*. 2014;55(1):155–162. DOI: 10.1194/jlr.D040790.
56. Scherer M., Böttcher A., Liebisch G. Lipid profiling of lipoproteins by electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2011;1811(11):918–924. DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.06.016.
57. Marifova Z. A., Azizov I. K. Determination of phosphatidylcholine and α-tocopherol in the seed oil from black cumin (*Nigella sativa* l.) growing in Uzbekistan. *Pharmacy*. 2018;67(1):19–23. (Russ.) DOI: 10.29296/25419218-2018-01-04.
58. Paulazo M. A., Sodero A. O. Analysis of cholesterol in mouse brain by HPLC with UV detection. *PLOS One*. 2020;15(1):e0228170. DOI: 10.1371/journal.pone.0228170.
59. Kolarič L., Šimko P. Determination of cholesterol content in butter by HPLC: Up-to-date optimization, and in-house validation using reference materials. *Foods*. 2020;9(10):1378. DOI: 10.3390/foods9101378.
60. Jing Z., Xianmei H., Tianxin W., Hao L., Qipeng Y. HPLC analysis of egg yolk phosphatidylcholine by evaporative light scattering detector. *Chinese Journal of Chemical Engineering*. 2012;20(4):665–672.
61. Bender V., Fuchs L., Süss R. RP-HPLC-CAD method for the rapid analysis of lipids used in lipid nanoparticles derived from dual centrifugation. *International Journal of Pharmaceutics: X*. 2024;7:100255. DOI: 10.1016/j.ijpx.2024.100255.