

ISSN 0428-0296

# ФАРМАЦИЯ PHARMACIA

Том/Volume LVI

2009

Книжка/Number 1-4

## СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ФАРМАЦИЯ

**Главен редактор:** Ст. Николов

**Секретар:** Ал. Златков

### **Редакционна колегия:**

Зл. Димитрова, Св. Богданова, И. Иванов, Г. Китанов, И. Йонкова, Н. Данчев, Г. Петрова,  
Д. Обрешкова, Ст. Титева, И. Костадинова, Ф. Клерфьой, Е. Х. Хансен,  
М. Шефер, Р. Грьонинг, Л. Пистели, М. Унзета

## JOURNAL OF THE BULGARIAN PHARMACEUTICAL SCIENTIFIC SOCIETY

**Editor in Chief:** St. Nikolov

**Assistant Editor:** Al. Zlatkov

### **Editorial Board:**

Zl. Dimitrova, Sv. Bogdanova, I. Ivanov, G. Kitanov, I. Jonkova, N. Danchev, G. Petrova, D. Obreshkova,  
St. Titeva, I. Kostadinova, F. Clerfeuille, E. H. Hansen, M. Schaefer,  
R. Gröning, L. Pistelli, M. Unzeta

### **Адрес на редакцията**

Фармацевтичен факултет  
ул. "Дунав" 2, София 1000  
Факс (02) 987 987 4

Гл. редактор: ☎ (02) 987 987 4  
E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

### **Address of Editorial Board**

Faculty of Pharmacy  
2, Dunav str., Sofia 1000  
Fax (02) 987 987 4

Editor in Chief: ☎ (+359 2) 987 987 4  
E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

## СЪДЪРЖАНИЕ

### Оригинални статии

<i>Ил. Кръстева, М. Йотова, И. Попов, П. Здравева и Ст. Николов.</i> Фитохимично изследване на листа и корени от <i>gypsophila trichotoma</i> wend. чрез газ хроматография/маспектрометрия.....	3
<i>К. Йончева и Х. М. Ираче.</i> Приготвяне на аминок-пегилирани полианхидридни наночастици чрез метод на изместване на разтворителя .....	7
<i>Р. Николов, Я. Чекаларова, Д. Пехливанова, Л. Танчева, В. В. Петков и К. Якимова.</i> Ефекти на кофеина върху телесната температура на плъхове при норма и депресия .....	10
<i>В. Цанкова и Д. Стефанова.</i> Протективни ефекти на червеното вино върху микотоксин-индуцираната липидна пероксидация в модел на тъканни срезове от тънко черво на плъх .....	15
<i>В. Цанкова и Д. Стефанова.</i> Микотоксин повишава освобождаването на ензима алкална фосфатаза в модел на тъканни срезове от тънко черво на плъх .....	21
<i>М. Мичева, М. Кондева-Бурдина и В. Вичева.</i> Проучване на хепатотоксичността на цитизин (Tabex®) в сравнение с никотин в изолирани хепатоцити от плъх .....	27
<i>Г. Драганов, Ф. Рибарова и П. Пейков.</i> L-tyrosine съдържащи хранителни добавки – здравни претенции.....	33
<i>Т. Ангелов, Д. Обрешкова и В. Ташков.</i> Стабилизатори в лекарствата. подбор, употреба и действие .....	38
<i>И. Йонкова и П. Прохш.</i> От растението до лекарството: противотуморни агенти .....	45
<i>И. Миладинова и К. Йончева.</i> Полимерните мицели като нови лекарствени системи във фармацевтичната технология .....	57
<i>Б. Дудева.</i> Потребностите на студентите по фармация да общуват на английски език .....	62
<b>In memoriam</b> .....	69
<b>Информационен отдел</b> .....	71

## CONTENTS

### Original articles

<i>I. Krasteva, M. Yotova, I. Popov, P. Zdraveva and S. Nikolov.</i> Phytochemical study of leaves and roots of <i>gypsophila trichotoma</i> wend. using gas chromatography – mass spectrometry .....	3
<i>K. Yoncheva and J. M. Iраche.</i> Preparation of amino-pegylated poly(anhydride) nanoparticles applying solvent displacement method .....	7
<i>R. Nikolov, Y. Chekalarova, D. Pehlivanova, L. Tancheva, V. V. Petkov and K. Yakimova.</i> Effect of caffeine on body temperature of rats in norm and depression.....	10
<i>V. Tsankova and D. Stefanova.</i> Red wine protects against mycotoxin-induced lipid peroxidation in rat precision-cut intestinal slices.....	15
<i>V. Tsankova and D. Stefanova.</i> Mycotoxin increases alkaline phosphatase release in rat precision-cut intestinal slices .....	21
<i>M. Micheva, M. Kondeva-Burdina and V. Vicheva.</i> Study on hepatotoxicity of cytosine (Tabex®) compared with nicotine in freshly isolated rat hepatocytes.....	27
<i>G. Draganov, F. Ribarova and P. Peykov.</i> L-tyrosine containing food supplements – health claims .....	33
<i>T. Angelov, D. Obreshkova and W. Tashkov.</i> Drug preservatives: selection, use and action.....	38
<i>I. Ionkova and P. Proksch.</i> From planta to pharmaca: anticancer agents.....	45
<i>I. Miladinova and K. Yoncheva.</i> Polymeric micelles as new drug delivery systems in pharmaceutical technology .....	57
<i>B. Dudeva.</i> On the needs of pharmacy students to communicate in english: a study.....	62
<b>In memoriam</b> .....	69
<b>Informasion section</b> .....	74

ФАРМАЦИЯ 1-4/2009

ISSN 0428-0296

УДК 615

Организационен секретар и стилов редактор *Св. Цветанова*  
Корекция *Св. Цветанова*  
Терминологичен и семантичен контрол *д-р Б. Станчева*  
Форматиране *О. Маркова*

Подписана за печат на 01.03.2010 г.  
Печатни коли 9.5, формат 60 x 90/8

Централна медицинска библиотека  
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски” № 1, тел. 952-16-45, Fax: 851 82 65  
e-mail: svetlamu@mail.bg

## ПОЛИМЕРНИТЕ МИЦЕЛИ КАТО НОВИ ЛЕКАРСТВЕНИ СИСТЕМИ ВЪВ ФАРМАЦЕВТИЧНАТА ТЕХНОЛОГИЯ

И. Миладинова и К. Йончева

Катедра по технология на лекарствените средства с биофармация, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

**Резюме.** В представеното ревю са класифицирани различните видове мицели, главно мицели на нискомолекулни повърхностно активни вещества и полимерни мицели, като основният акцент е поставен върху полимерните мицели. В обзора са описани най-широко проучваните амфифилни полимери, които се използват за приготвянето на полимерни мицели. Особено внимание е отделено на предимствата и недостатъците на полимерните мицели като лекарствени системи. Разгледани са различните пътища на приложение на полимерните мицели, като парентерален, перорален, дермален и интраокуларен.

**Ключови думи:** полимерни мицели, амфифилни полимери, мицелна стабилност

## POLYMERIC MICELLES AS NEW DRUG DELIVERY SYSTEMS IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

I. Miladinova and K. Yoncheva

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

**Summary.** Different types of micelles are described and classified in the review, in particular micelles of low molecular surfactants and polymeric micelles, with an accent on polymeric micelles. The amphiphilic copolymers that are widely investigated as micelles carriers are described. In addition, the advantages and the drawbacks of the polymeric micelles as drug delivery systems are discussed. Polymeric micelles could be applied by various routes that are considered, namely parenteral, peroral, dermal and intraocular.

**Key words:** polymeric micelles, amphiphilic copolymers, micelle stability

### 1. КОЛОИДНИ ЛЕКАРСТВЕНИ СИСТЕМИ

Предизвикателство пред фармацевтичната технология е създаването на нови лекарствени системи, сред които особен интерес представляват т.нар. колоидни лекарствени системи. В зависимост от характеристиките си колоидните лекарствени системи могат да се подразделят на няколко вида – наночастици, липозоми, дендримери, мицели.

Наночастиците са колоидни системи с размери между 10 и 1000 nm, които в зависимост от структурата си се подразделят на нанокапсули и наносфери.

#### *Нанокасули*

Нанокапсулите са наночастици с везикуларна структура, състоят се от вътрешна сърцевина и външна полимерна обвивка (фиг. 1, а). В сърцевинната част (течност с липофилни или хидрофилни отнасяния) може да бъде включено лекарствено вещество в течна форма, твърда форма или като молекулна дисперсия. В някои слу-

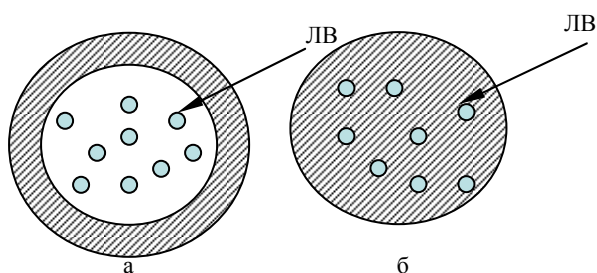
чай лекарственото вещество може да бъде адсорбирано на повърхността на нанокапсулите или включено в полимерната мембранна обвивка.

#### *Наносфери*

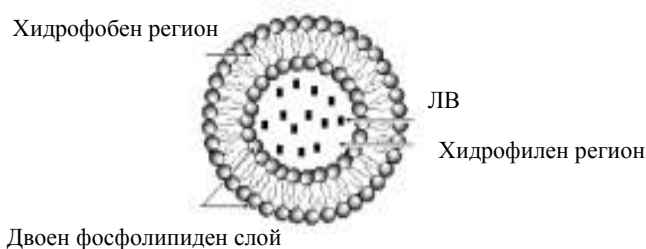
Наносферите са твърди колоидни наночастици с матрична структура (фиг. 1, б), като лекарственото вещество може да бъде включено под формата на разтвор, физически диспергирано в матрицата или химически свързано с някои от функционалните групи на полимерния носител.

#### *Липозоми*

Липозомите са везикуларни сферични системи, състоящи се от вътрешна сърцевинна част (с хидрофилни отнасяния) и външна мембранна част, изградена от фосфолипиди (фиг. 2). Липозомите могат да се разделят на мултиламеларни (MLV 0.1-6  $\mu\text{m}$ ) и униламеларни, като последните могат да бъдат допълнително подразделени според размера си – SUV с размер 0.02-0.05  $\mu\text{m}$  и LUV с размер, по-голям от 0.06  $\mu\text{m}$  (до 0.25  $\mu\text{m}$ ).



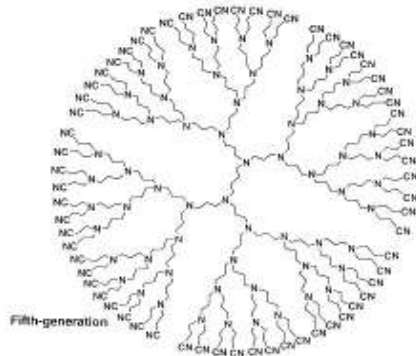
Фиг. 1. Схематично представяне на структурата на нанокапсули (а) и наносфери (б)



Фиг. 2. Структура на липозоми

### Дендримери

Дендримерите са силно разклонени макромолекули със симетрична архитектура. Състоят се от централно ядро, разклоняващи се сегменти и терминални функционални групи (фиг. 3).



Фиг. 3. Схема на дендример

### Мицели

Сред колоидните лекарствени системи мицелите могат да се открият като алтернативни лекарствени системи, особено за лекарствени вещества, характеризирани се с ниска бионаличност, недостатъчна стабилност и проблемна разтворимост.

#### 2. МИЦЕЛИ – СЪЩНОСТ И КЛАСИФИКАЦИЯ

Мицелите представляват специфични агрегати, които възникват в разтвор на амфибилни вещества над определена концентрация, наречена критична мицелна концентрация (КМК).

Формата им би могла да бъде сферична, цилиндрична или ламеларна. Структурата им включва ядро, изградено от хидрофобните сегменти на амфибилните молекули, и външна хидрофилна част (обвивка). Хидрофобното ядро дава възможност за включване на лекарствени вещества с липофилни отнасяния, а обвивката поради хидрофилните си свойства осигурява стабилната агрегатна структура на мицелите в разтвор. Включването на лекарствени вещества в ядрото на мицелите се определя от химични, физични или електростатични взаимодействия и зависи от физикохимичните свойства на лекарствените молекули и на полимера.

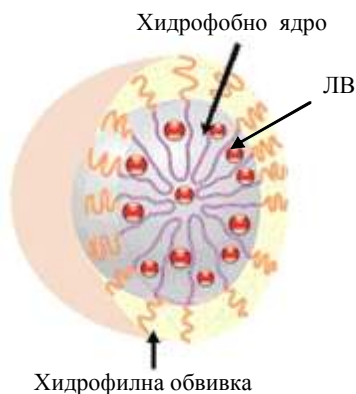
Най-общо мицелите могат да се разделят на две големи групи – мицели на нискомолекулни повърхностно активни вещества и мицели на амфибилни полимери [17].

#### 2.1. Мицели на нискомолекулни повърхностно активни вещества

Мицелите от тази група намират широко приложение във фармацевтичната технология за солубилизиране на редица трудноразтворими вещества. Основен недостатък на тези мицели е тяхната висока нестабилност. При разреждане, което настъпва при постъпването на системата в организма, този тип мицели бързо дезагрегат поради промяна на концентрацията.

#### 2.2. Полимерни мицели

Необходимостта от по-стабилни мицели води до разработването на полимерни мицели, които са изградени от амфибилни полимери [8]. Подобно на нискомолекулните повърхностно активни вещества, във воден разтвор те също формират мицели с характерен строеж – ядро, изградено от хидрофобните вериги на полимера, и обвивка, съставена от хидрофилни вериги (фиг. 4). За разлика от нискомолекулните повърхностно активни вещества, полимерите се характеризират с много по-ниски стойности на КМК, което обуславя много по-голяма стабилност на съответните мицели [7]. Хидрофилните вериги на амфибилните полимери обикновено се проектират в т.нар. “brush” конформация, което от своя страна определя тяхното *in vivo* разпределение. Известно е, че хидрофилните вериги (особено PEG вериги) стерично стабилизират полимерните мицели срещу опсонизация и по този начин увеличават продължителността на циркулиране на мицелите след парентерално приложение.



Фиг. 4. Полимерни мицели

Полимерните мицели притежават редица предимства, които ги правят интересни като алтернативни лекарствени системи:

- чрез полимерните мицели може да се постигне забавено освобождаване на включеното лекарствено вещество;
- мицелната обвивка може да предпази включеното вещество от разграждане в гастроинтестиналния тракт;
- размерът, зарядът и повърхностните свойства на тези носители могат да бъдат променени чрез подходящо функционализиране;
- функционализирането на мицелната обвивка дава възможност за рецептор-медиран транспорт и таргетно действие;
- нови данни разкриват възможността на определени полимери да сенситизират резистентни тумори.

Въпреки безспорните предимства на полимерните мицели, при тях също съществува възможност за дезагрегиране при разреждане в биологичните течности. През последните години се прилагат различни подходи за стабилизиране на полимерните мицели [14]. Един от технологичните подходи за стабилизиране на мицели е омрежването им чрез подходящ агент. Така например Shuai и сътр. омрежват мицели, изградени от съполимери на полиепсилон капролактон и монометокси-полиетиленгликол по метода на радикалова полимеризация [16]. Получените наномицели показват по-висока термодинамична стабилност при разреждане и ефективен транспорт на включения паклитаксел. Petrov и сътр. разработват стабилизиращи мицели чрез омрежване на полипропиленоксидните вериги на Pluronic с хидрофобен омрежващ мономер (пентаеритритол тетраакрилат) чрез UV индуцирана свободно радикалова полимеризация [13]. В резултат на омрежването мицелите остават стабилни във водна

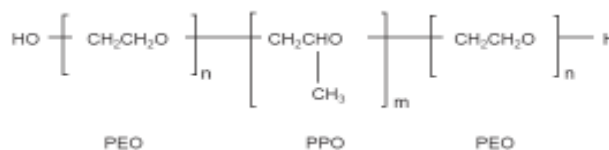
среда при разреждане, водещи до промяна на критичната мицелна концентрация.

Друг подход за повишаване на стабилността на полимерните мицели е приготвяне на т.нар. смесени мицели. Li и сътр. разработват смесени мицели, изградени от поллоксамер и PEG-фосфатидил етаноламин конюгат (PEG-PE), отличаващи се с по-висока стабилност в сравнение с мицели, изградени без PEG-PE [10].

### 3. ПОЛИМЕРИ, ИЗПОЛЗВАНИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО НА МИЦЕЛИ

#### 3.1. Полиетери

Най-широко използваните полимери от тази група са поллоксамерите. Поллоксамерите представляват триблокови съполимери на полиетиленов и полипропиленов окис, известни още като Pluronic (BASF). Състоят се от хидрофилни вериги, изградени от поли(етиленоксид) (PEO), и хидрофобни вериги от поли(пропиленоксид) (PPO), подредени в специфична структура (A-B-A) (фиг. 5).



Фиг. 5. Структурна формула на поллоксамер

Съотношението между PEO и PPO сегментите може да варира в широки граници, в резултат на което се получават съполимери с различни свойства. Безспорни предимства на поллоксамерите са тяхната ниска токсичност и биосъвместимост.

Във воден разтвор поллоксамерите спонтанно формират полимерни мицели с обвивка, изградена предимно от полиетиленоксидни вериги и ядро, в което се ориентират хидрофобните полипропиленоксидни вериги. В ядрото на тези мицели могат да бъдат включени редица хидрофобни вещества с цел повишаване на тяхната разтворимост, както и такива, които се характеризират с ниска стабилност в гастроинтестиналния тракт, тъй като хидрофилната обвивка осигурява ефективна защита спрямо ензимно и киселинно разграждане.

#### 3.2. Съполимери на полиетиленгликола

Сред най-широко изследваните са съполимери на полиетиленгликола с полиестери като полимелчна киселина и поликапролактон. Zhang и сътр. изучават антитуморната активност на мицели, изградени от poly(ethyleneglycol)-b-poly(D,L-lactide) [18]. Получените мицели се характеризират с по-висока стабилност по отношение на разреждане,

температурни промени и добавяне на електролити. Интерес представлява проучването на Shin и сътр., които натоварват PEG-b-PLA мицели едновременно с няколко лекарствени вещества. Данните от това проучване показват възможността за комбинирана терапия, осъществена чрез приложение на мицели, освобождаващи едновременно няколко вещества [15].

Други изследователи разработват мицели на базата на съполимери на полиетиленгликола с поли(аминокиселини) [9, 12]. Данните от проучвания на PEO-b-P(Asp)-doxorubicin мицели върху животински модели показват потенциал за таргетно действие и контролиране на кардиотоксичните ефекти на доксорубицина [1]. Тези мицели (известни като NK-911) са във фаза II на клинични проучвания.

### 3.3. Полизахариди

Най-често полизахаридите се модифицират с хидрофобни агенти, което обуславя амфифилните свойства на получените модифицирани полизахариди. Като хидрофобни модифициращи агенти могат да бъдат използвани холестерол, мастни киселини като линоленова, стеаринова, палмитинова и др. Смесени мицели на базата на хидрофобно модифицирани хидроксипропил целулоза и декстран (модифицирани чрез прикачване на хидрофобни цетилови групи) показват висок капацитет за натоварване на циклоспорин А. Резултатите от проведените тестове не установяват повишаване на цитотоксичността. Първоначалните данни демонстрират улеснен транспорт на липофилното лекарствено вещество, включено в мицели, в сравнение с чистото лекарствено вещество [5].

Ни и сътр. модифицират хитозан със стеаринова киселина, като с цел повишаване на стабилността на тези мицели авторите омрежват допълнително натоварените с паклитаксел мицели с глутаралдехид [6]. Данните показват висока степен на натоварване на паклитаксел и висока стабилност на получените мицели. В друго проучване хитозан е модифициран с олеинова киселина и приготвените с модифицирания хитозан мицели (255 nm) са натоварени с камптотедин [19]. Установен е по-изразен инхибиращ ефект върху канцерозни клетки на получените частици в сравнение с разтвор на камптотедин.

## 4. ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПОЛИМЕРНИТЕ МИЦЕЛИ

От тяхното откриване през осемдесетте години на XX век до днес полимерните мицели са обект на интензивни проучвания като лекарствен

ни системи във връзка с възможността им да променят фармакокинетичните характеристики на включените в тях лекарствени вещества. Техните характеристики дават възможност за прилагането им по различни пътища – парентерално, перорално, дермално, интраокуларно, включително и вътретуморно приложение.

### 4.1. Парентерален път на въвеждане

Малките размери на мицелите са важен фактор, определящ възможността за парентерално приложение. Така например полимерните мицели могат да бъдат използвани за натоварване и освобождаване на антигуморни лекарствени вещества. Паклитаксел е с изключително ниска водна разтворимост, което създава проблеми при неговото прилагане и използване. Полимерните мицели предлагат големи възможности за ефикасното включване на паклитаксел и постигането на по-ниска токсичност при интравенозно приложение. Paxseed (Angiotech Pharmaceuticals) е мицелна система (PEO-b-PDLLA), натоварена с паклитаксел, във фаза на клинични проучвания за лечение на ревматоиден артрит. Genexol е подобна система, натоварена с паклитаксел (PEO-b-PDLLA), във фаза на клинични проучвания.

### 4.2. Перорален път на въвеждане

Пероралният път на въвеждане е предпочитан път за прилагане, главно поради удобството при приложение. Биофармацевтично „проблемните“ лекарствени вещества са предизвикателство за фармацевтичната технология. От такъв аспект мицелите представляват подходящи лекарствени системи, тъй като чрез тях може да се осъществят успешно натоварване и транспорт на хидрофобни лекарствени вещества. Освен това резорбцията на лекарствените вещества може да се подобри при разработването на полимерни мицели с биоадхезивни свойства. Данни от *in vivo* проучвания показват, че цитостатици като паклитаксел и камптотедин, приложени перорално под формата на полимерни мицели (на базата на поллоксамери и полиакрилати), се характеризират с увеличена бионаличност, основно благодарение на биоадхезия, удължен плазмен полуживот и инактивиране на мембранни помпи като Р-гликопротеина [3]. Mathot и сътр. разработват полимерни мицели на базата на съполимер на монометилетер-PEG и поликапролактон, натоварени със слабо разтворимо лекарствено вещество (рисперидон) [11]. Тяхното проучване показва интрацелуларен транспорт на натоварените полимерни мицели през ентероцитите и подобрена резорбция на рисперидон.

### 4.3. Дермален път на въвеждане

Трансдермалният път на въвеждане дава възможност за локален или системен ефект, а освен това могат да се избегнат проблеми като ензимното разграждане, характерно при пероралното въвеждане на някои лекарствени вещества. Проблем на голям брой лекарствени вещества е слабата пенетрация през кожната мембрана. Прилагането на полимерни мицели обаче би могло да се разглежда като алтернатива на съществуващите лекарствени форми за дермално приложение. Сред най-добре проучените и използвани с тази цел полимерни мицели са изградените от полоксамери. Подобни мицели показват трансдермално проникване чрез повишаване на пенетрацията през роговия слой (*stratum corneum*) [1].

### 4.4. Интраокулярно приложение

Биосъвместимостта, малките размери, потенциалните биоадхезивни свойства и възможността за забавено освобождаване правят полимерните мицели отлични носители за интраокулярно приложение. Разработени са мицели, съдържащи пилокарпин, тропикамид, кеторолак. Всички те демонстрират добра поносимост при опити със зайци и повишаване на фармакологичния отговор спрямо съответното включено лекарствено вещество. Pluronic F-127 мицели, натоварени с пилокарпин, показват повишаване на продължителността на миотичния отговор и AUC в сравнение с тези на конвенционални очни капки, съдържащи разтвор на пилокарпин [4].

#### Библиография

1. Aliabadi, H. et al. Disposition of drugs in block copolymer micelle delivery systems: From discovery to recovery. – *Clin. Pharmacokinetics*, **47**, 2008, 619-634.
2. Ватракова, Е. et A. Kabanov. Pluronic block copolymers: Evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers. – *J. Contr. Rel.*, **130**, 2008, 98-106.
3. Bromberg, L. Polymeric micelles in oral chemotherapy. – *J. Contr. Rel.*, **128**, 2008, 99-112.
4. Chang, S. F. et F. C. Hsiao. In vivo gene delivery into ocular tissues by eye drops of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) polymeric micelles. – *Gene Therapy*, **8**, 2001, 999-1004.
5. Francis, M., M. Cristea et F. Winnik. Polymeric micelles for oral drug delivery: Why and how. – *Pure Appl. Chem.*, **76**, 2004, 1321-1335.
6. Hu, F. Q. et al. Shell cross-linked stearic acid grafted chitosan self-aggregated micelles for controlled release of paclitaxel. – *Colloids Surf. B*, **50**, 2006, 97-103.
7. Kataoka, K., A. Harada et Y. Nagasaki. Block copolymer micelles for drug delivery – design, characterization and biological significance. – *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **47**, 2001, 113-131.
8. Kwon, G. et T. Okano. Soluble self-assembled block copolymers for drug delivery. – *Pharm. Res.*, **5**, 1999, 597-600.
9. Lavasanifar, A., J. Samuel et G. Kwon. Poly(ethylene oxide)-block-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery. – *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 2002, 169-190.
10. Li, L., L. Mu et V. Torchilin. Mixed micelles made of pluronic and PEG-PE for solubilization of poorly soluble anticancer drug paclitaxel. – *J. Drug Del. Sci. Tech.*, **17**, 2007, 389-392.
11. Mathot, F. et al. Intestinal uptake and biodistribution of novel polymeric micelles after oral administration. – *J. Contr. Rel.*, **111**, 2006, 47-55.
12. Osada, K., R. Christie et K. Kataoka. Polymeric micelles from poly(ethylene glycol)-poly(amino acid) block copolymer for drug and gene delivery. – *J. R. Soc. Interface*, **6**, 2009, 325-339.
13. Petrov, P. et al. Wormlike morphology formation and stabilization of “Pluronic P123” micelles by solubilization of pentaerythritol tetraacrylate. – *J. Phys. Chem. B*, **112**, 2008, 8879-8883.
14. Rapoport, N. Stabilization and activation of Pluronic micelles for tumor-targeted drug delivery. – *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **16**, 1999, 93-111.
15. Shin, H. C. et al. Multi-drug loaded polymeric micelles for simultaneous delivery of poorly soluble anticancer drugs. – *J. Contr. Rel.*, **140**, 2009, 294-300.
16. Shuai, X. et al. Core-cross-linked polymeric micelles as paclitaxel carriers. – *Bioconjugate Chem.*, **15**, 2004, 441-448.
17. Torchilin, V. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. – *J. Contr. Rel.*, **73**, 2001, 137-172.
18. Zhang, X., J. K. Jackson et H. Burt. Development of amphiphilic diblock copolymers as micellar carriers of Taxol. – *Int. J. Pharm.*, **132**, 1996, 195-206.
19. Zhang, J. et al. Self-assembled nanoparticles based on hydrophobically modified chitosan as carriers for doxorubicin. – *Nanomed. Nanotechnol.*, **3**, 2007, 258-265.

#### ✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р К. Йончева  
Катедра по технология на лекарствените средства  
с биофармация  
Фармацевтичен факултет  
ул. “Дунав” 2  
1000 София

☎ 359 888905048; Fax: + 359 29879874  
e-mail: krassi.yoncheva@gmail.com

#### ✉ Address for correspondence:

Dr. K. Yoncheva  
Department Pharmaceutical Technology  
Faculty of Pharmacy  
2 Dunav Str.  
1000 Sofia  
Bulgaria

☎ 359 888905048; Fax: + 359 29879874  
e-mail: krassi.yoncheva@gmail.com