

О. Е. ЧИГИРИНЕЦЬ

доктор технічних наук, професор,
професор кафедри фізичної хімії
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
ORCID: 0000-0002-6191-7096

А. С. МЕЛЬНИК

аспірант кафедри фізичної хімії
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
ORCID: 0009-0002-9439-3214

ДОСЛІДЖЕННЯ ФОТОСТАБІЛЬНОСТІ ІНКАПСУЛЬОВАНИХ В ГАЛЛУАЗИТІ α-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА МОКСИФЛОКСАЦИНУ

У даній роботі досліджено широко використовувані активні фармацевтичні інгредієнти (AFI) – α-ліпоєву кислоту (ALA) та моксифлоксацин (MF). Володіючи широким спектром лікувальних властивостей та антиоксидантною здатністю, ці інгредієнти під час зберігання за впливу денного сонячного світла втрачають свій лікувальний потенціал за рахунок утворення продуктів фотодеградації та зменшення ефективної лікувальної концентрації. Одним із способів підвищення терміну зберігання біодegradабельних інгредієнтів зі збереженням їх лікувальної активності є інкапсуляція в наноносії, серед яких популярним є нетоксичний біологічно безпечний природний мінерал – галлуазит. В роботі відпрацьовано методику інкапсуляції вакуумним методом в галлуазитні нанотрубки (HNTs) активних фармацевтичних інгредієнтів – α-ліпоєвої кислоти та моксифлоксацину. Отримано наноконструктивні матеріали на основі нанотрубок галлуазиту та фармацевтичних інгредієнтів – HNTs-ALA та HNTs-MF. Контроль завантаження здійснено ТЕМ мікроскопією.

Проведено тестування на фотостабільність отриманих наноконструктивних матеріалів при денній температурі протягом доби. Фотостабільність індивідуальних компонентів в нативному стані досліджено у складі водної дисперсії HNTs та AFI. Контроль зміни концентрації органічних речовин проводили за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Встановлено, що інкапсульовані активні фармацевтичні інгредієнти у складі галлуазитних нанотрубок є більш стійкими, ніж в нативному стані. Фотодеградація фармацевтичних інгредієнтів під впливом квантів сонячного світла відбувається за рахунок руйнування зв'язків в молекулах органічних сполук з утворенням продуктів деградації. Тестуванням встановлено, що інкапсуляція в галлуазитні нанотрубки може захистити α-ліпоєву кислоту (ALA) та моксифлоксацин на рівні 98,5% 99,9% відповідно. В нативному стані після доби випробувань залишковий вміст α-ліпоєвої кислоти та моксифлоксацину складає 82,0% та 89,0% відповідно.

Ключові слова: α-ліпоєва кислота, моксифлоксацин, галлуазитні нанотрубки, інкапсуляція, вискоелективна рідинна хроматографія, фотостабільність.

О. Е. CHYHYRYNETS

Doctor of Technical Sciences, Professor,
Professor at the Department of Physical Chemistry
National Technical University of Ukraine
“Ihor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”
ORCID: 0000-0002-6191-7096

A. S. MELNYK

Postgraduate Student at the Department of Physical Chemistry
National Technical University of Ukraine
“Ihor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”
ORCID: 0009-0002-9439-3214

STUDY OF THE PHOTOSTABILITY OF α-LIPOIC ACID AND MOXIFLOXACIN ENCAPSULATED IN HALLOYSITE

In this work, the widely used active pharmaceutical ingredients (AFI) α-lipoic acid (ALA) and moxifloxacin (MF) were investigated. Possessing a wide range of therapeutic properties and antioxidant capacity, these ingredients lose their therapeutic potential during storage under the influence of daylight due to the formation of photodegradation products

and a decrease in the effective therapeutic concentration. One of the ways to increase the shelf life of biodegradable ingredients while preserving their therapeutic activity is encapsulation in a nanocarrier, among which the non-toxic biologically safe natural mineral – halloysite is popular. In the work, the technique of vacuum encapsulation in halloysite nanotubes (HNTs) of active pharmaceutical ingredients – α -lipoic acid and moxifloxacin was developed. Nanocomposite materials based on halloysite nanotubes and pharmaceutical ingredients – HNTs ALA and HNTs-MF were obtained. Loading control was carried out by TEM microscopy.

The photostability of the obtained nanocomposite materials was tested at daytime temperatures during the day. The photostability of individual components in the native state was investigated in the composition of the aqueous dispersion of HNTs and AFL. Control of changes in the concentration of organic substances was carried out using high-performance liquid chromatography. It was established that the encapsulated active pharmaceutical ingredients in the composition of halloysite nanotubes are more stable than in their native state. Photodegradation of pharmaceutical ingredients under the influence of sunlight quanta occurs due to the destruction of bonds in the molecules of organic compounds with the formation of degradation products. Testing has shown that encapsulation in halloysite nanotubes can protect α -lipoic acid (ALA) and moxifloxacin at 98.5% and 99.9%, respectively. In the native state after a day of testing, the residual content of α -lipoic acid and moxifloxacin is 82.0% and 89.0%, respectively.

Key words: α -lipoic acid, moxifloxacin, halloysite nanotubes, encapsulation, high performance liquid chromatography, photostability.

Постановка проблеми

Завдяки своїм властивостям α -ліпоева кислота та моксифлоксацин є дуже широко застосовуваними речовинами в фармацевтичній промисловості. Проте недоліками цих хімічних речовин є їх нестабільність до термічного впливу, окиснення та деградація під впливом денного світла, що значно зменшує їх антиоксидантну ефективність та здатність виконувати інші важливі функції при лікуванні людини.

Одним із шляхів захисту α -ліпоевої кислоти та моксифлоксацину в складі лікувальних засобів є застосування систем доставки або інкапсуляції в різні носії, що стало предметом останніх досліджень широкого кола науковців.

Аналіз останніх досліджень та публікацій

Основний розвиток сучасної фармацевтичної індустрії відбувається не тільки в напрямку створення нових лікувальних субстанцій, але і в напрямку підвищення розчинності в біологічних середовищах, захисту відомих лікувальних речовин від негативного впливу зовнішнього середовища, а саме фотодеградації. Останній процес особливо шкідливий для органічних речовин, оскільки під впливом широкого спектра випромінювання в молекулах можливі руйнування деяких зв'язків з подальшим перетворенням в продукти деградації. В результаті фармацевтичний препарат втрачає необхідний лікувальний потенціал.

Ці проблеми багатьох лікувальних речовин сьогодні вирішуються за рахунок їх інкапсуляції. Це допомагає збільшити термін зберігання лікувальних речовин, а також знизити ризики зменшення кількості активної речовини. В якості базових речовин для інкапсуляції використовуються циклодекстрини, тверді ліпідні наноносії, міцели, нанокристали, дендримери тощо. Популярним в останній час є галлуазит – мінерал природного походження зі структурою у вигляді нанотрубок.

При дослідженні продуктів деградації, способів завантаження до галлуазиту активних фармацевтичних компонентів та дослідженні їх стабільності вагомий внесок було зроблено багатьма закордонними науковцями. Зокрема, вивченням нанотрубок галлуазиту присвячено багато робіт Lorenzo Lisuzzo, Theodore Hueckel, Giuseppe Cavallaro, Stefano Sacanna, Giuseppe Lazzara. Дослідженням інкапсуляції та вивченням фотостабільності активно займаються Tazeen Husain, Muhammad Harris, Shoab Farrukh, Rafiq Ahmed, Rabia Ismail, Yousuf Sadaf, Farooqi Fahad, Siddiqui Muhammad, Suleman Imtiaz, Madiha Maboos та Sabahat Jabeen.

Важливим аспектом у процесі інкапсуляції залишаються питання контрольованого вивільнення активного лікувального інгредієнта, що включає як прискорення, так і уповільнення процесу потрапляння фармацевтичних інгредієнтів у середовище. Ці наукові розробки лежать в площині різних нанотехнологічних прийомів.

Одним із широко розповсюджених лікувальних інгредієнтів є α -ліпоева кислота та моксифлоксацин, які є нестійкими до сонячного світла та за його впливу швидко деградують. Вивченням продуктів деградації моксифлоксацину та α -ліпоевої кислоти присвячено наукові дослідження Iqbal Ahmad, Raheela Bano, Syed Ghulam Musharraf, Sofia Ahmed, Muhammad Ali Sheraz, Qamar ul Arfeen, Muhammad Salman Bhatti та Zufi Shad.

Формулювання мети дослідження

Метою статті є дослідження процесу деградації α -ліпоевої кислоти та моксифлоксацину шляхом проведення тесту на фотостабільність у нативному стані та у складі наноконкомпозиту на основі галлуазиту.

Викладення основного матеріалу дослідження

Однією із відомих транспортних систем доставки є нанотрубки галлуазиту. Це природний матеріал із особливою трубчастою наноструктурою (HNTs) з хімічною формулою $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$, що робить його недорогим та цінною альтернативою найпоширенішим вуглецевим нанотрубкам. Довжина нанотрубок в основному становить від 200 нм до 2 мкм, їх внутрішній діаметр 15–50 нм, а зовнішній – 50–200 нм [1, с. 71–80].

Слід зазначити, що в нанотрубки галлуазиту можна завантажити негативно заряджені речовини, такі як біологічно активні молекули, антиоксиданти. Завантажені всередині внутрішнього просвіту нанотрубок біологічно активні речовини можуть отримати додатковий захист від зовнішніх факторів [2, с. 3490–3500].

Є відомості з використання галлуазиту для завантаження та контролювання процесу тривалого вивільнення тетрацикліну та нікотинамідаденіндинуклеотиду [3, с. 713]. Процес завантаження в галлуазит було досліджено також для фуросеміду, ніфедипіну, дексаметазону [4, с. 54–59], 5-аміносаліцилової кислоти [5, с. 713–723] та антисептиків [6, с. 215–222].

Одним із досить відомих природних антиоксидантів є α -ліпоева кислота, яка відома також як тіоктова кислота, 6, 8-дитіоктова кислота або 1, 2-дитіолан-3-пентанова кислота (рис. 1).

Дослідження антиоксидантної здатності α -ліпоевої кислоти методом використання радикала 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил (DPPH), показало, що мікрокапсуляція в різні полімерні матриці та носії дозволяє майже повністю зберегти її здатність до поглинання вільних радикалів в моделі *in vitro*. Ці дані підтверджуються численними літературними даними щодо використання і в інших системах колоїдних носіїв [7, с. 227–234].

Завантаження всередину структурних порожнин, створених полімерними носіями, є підходом, який широко практикується для стабілізації нестабільних інгредієнтів. Крім стабілізуючого ефекту, при цьому може контролюватися вивільнення або доставка захоплених інгредієнтів, покращуючи їх біодоступність для людини [8, с. 417–438].

Моксифлоксацин (1-циклопропіл-6-фтор-8-метокси-7-((4aS,7aS)-октагідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-іл)-4-оксо-1,4-дигідро-3-хінолінкарбонова кислота) є синтетичним фторхінолоновим антимікробним засобом широкого спектру дії, який виявляє активність *in vitro* проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, а також атипових мікроорганізмів і анаеробів [9, с. 23–28, 10, с. 392–395].

Фотодеградація моксифлоксацину (рис. 2) включає кілька шляхів утворення первинних і вторинних продуктів фотодеградації [11, с. 135–138], включаючи: одномолекулярні фотореакції, що протікають через збуджені триплетні стани та біомолекулярні реакції, де збуджений стан молекули лікарського засобу атакує інший лікарський засіб молекулами, що спричиняє перенесення електрона або водню від присутнього фрагмента, що багатий на електрони. Це загальний процес, що призводить до розриву зв'язку N–N, і він більш важливий для третинних амінів і п'ятичленних кілець. Таким чином, фотодеградація може відбуватися в моксифлоксацині, що несе бічний ланцюг 2,8-діазабіцикло[4.1.0]нонану. Вторинні процеси включають деградацію хінолінового кільця [12, с. 10–15, 13, с. 61–67, 14, с. 145–157].

В даній роботі використано вакуумний метод як найбільш широко використовуваний метод завантаження нанотрубок досліджуваною речовиною. Попередньо в роботі протестовано два методи, в першому з яких завантаження відбувається з розчину, де активний фармацевтичний інгредієнт (AFI) знаходиться в надлишку, відповідно досліджень [15, с. 6641–6649], а в другому α -ліпоева кислота та HNTs змішувалися в у масовому співвідношенні 2:1 [16, с. 713–722, 17, с. 50–55].

За методом 1 в розчин з надлишком AFI, добавляли подрібнений, просіяний та висушений HNTs. До утвореної суспензії подавали вакуум і, після появи бульбашок на поверхні суспензії, які свідчили про те, що з поверхні

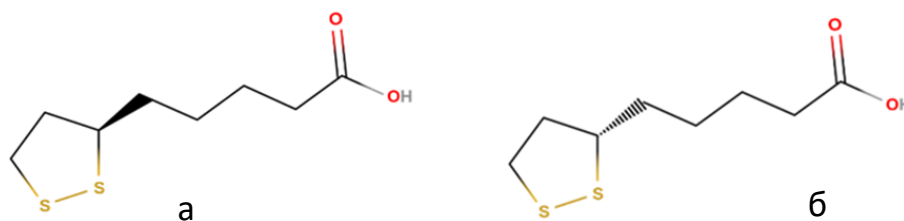


Рис. 1. Структурна формула α -ліпоевої кислоти у двох формах: а) R-форма, б) S-форма

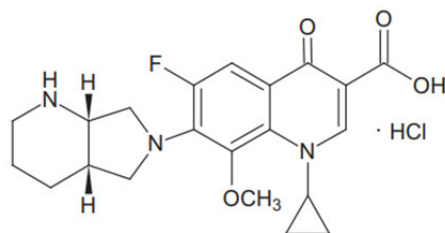


Рис. 2. Структурна формула моксифлоксацину гідрохлориду

галлуазиту та нанотрубок видалялося повітря. Після доведення тиску до атмосферного зайнятий повітрям простір всередині просвіту окремих HNTs заміщувався розчином препарату. Цей процес повторювали принаймні два-три рази, щоб повністю заповнити трубки галлуазиту розчином досліджуваної речовини. Після завершення вакуумного циклу суміш центрифугували, декантували та сушили під вакуумом. За методом 2 отримували суміш розчину та галлуазиту, яка являла собою густу пасту. Подальшу обробку в вакуумі з періодичним поверненням до атмосферного тиску проводили тричі як за першим методом. Тестування обох методів з α -ліпоєвою кислотою та моксифлоксацином показало, що другий метод є більш раціональним та точним, тому що кількість препарату, який додається до HNTs, можна визначити безпосередньо без аналізу наноконструкції, що дає змогу більш точно встановити концентрацію досліджуваної речовини в розчині [18, с. 54–61]. Тому всі дослідження по завантаженню зроблено за другим методом.

Процес завантаження в галлуазитні нанотрубки контролювали шляхом проведення ТЕМ-мікроскопії.

Для аналітичного контролю вмісту α -ліпоєвої кислоти та моксифлоксацину використали хроматографічний метод аналізу. Для дослідження було обрано обернено фазну рідинну хроматографію. Під час проведення хроматографії оберненої фази гідрофобні речовини, що розчинені в полярному розчиннику, вибірково взаємодіють з нерухою фазою. Рідка фаза складається із водного буферу, який містить органічний модифікатор, розчинений у воді, і цей модифікатор формує рідку межу розподілу між двома фазами, причому рухома є полярною, а нерухома – гідрофобною. Ліпофільне середовище нерухої частини хроматографічної системи підбиралось таким чином, щоб притягувати молекули органічного модифікатора для утворення рідкої адсорбційної фази. У якості покриття матриці використали октадецилові групи – C18.

Випробування на фотостабільність виконано відповідно до Stability testing: photostability testing of new drug substances and products Q1B [19, 27115–27122].

Тест на фотостабільність протягом доби α -ліпоєвої кислоти та моксифлоксацину, завантажених до галлуазиту, показав (рис. 3), що галлуазит є хорошим захисним матеріалом від фотодеструкції та може захистити її на рівні 98,5% 99,9% відповідно. Випробування цих інгредієнтів на фотостабільність протягом доби в нативному стані без завантаження в нанотрубки свідчать, що вони деградують із залишковим вмістом 82,0% та 89,0% відповідно.

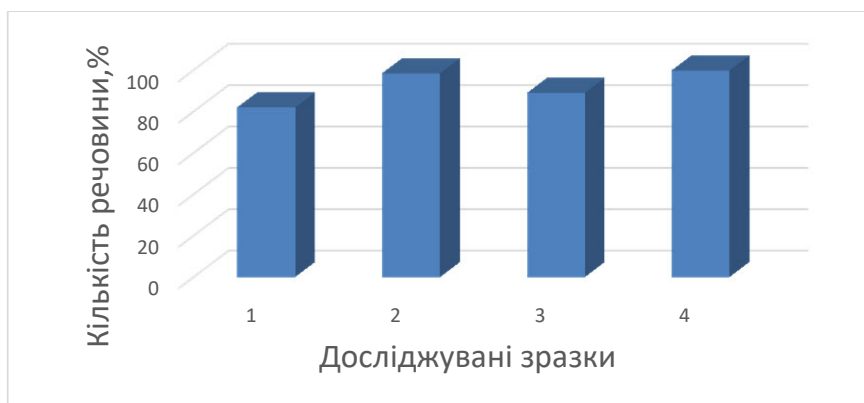


Рис. 3. Тест на фотостабільність α -ліпоєвої кислоти та моксифлоксацину: 1 – ALA; 2 – із завантаженням ALA до HNTs; 3 – MF; 4 – із завантаженням MF до HNTs

Висновки

Дослідження показують, що нанотрубки галлуазиту можна використовувати як ефективні біосумісні наноконтейнери для збереження та доставки α -ліпоєвої кислоти та моксифлоксацину.

Випробування α -ліпоєвої кислоти та моксифлоксацину, завантажених в галлуазит, показали, що ці фармацевтичні інгредієнти мають подовжений період фотостабільності. Після доби тестування збереглося 98,5% α -ліпоєвої кислоти та 99,9% моксифлоксацину, на відміну від нативних субстанцій, які за цей час залишилися неушкодженою лише на 82% та 89% відповідно.

Список використаної літератури

1. Cavallaro, G., Chiappisi, L., Pasbakhsh, P., Gradzielski, M., Lazzara, G. A. Structural comparison of halloysite nanotubes of different origin by small-angle neutron scattering (SANS) and electric birefringence. *Appl. Clay Sci.* 160. 2018. p. 71–80.
2. Ojo, O.F., Farinmade, A., Trout, J., Omarova, M., He, J., John, V., Blake, D.A., Lvov, Y.M., Zhang, D., Nguyen, D., Bose, A. Stoppers and skins on clay nanotubes help stabilize oil-in-water emulsions and modulate the release of encapsulated surfactants. *ACS Appl. Nano Mater.* 2, 2019. p. 3490–3500.

3. Price, R.R., Gaber, B.P., Lvov, Y. In vitro release characteristics of tetracycline HCl, khellin and nicotinamide adenine dinucleotide from halloysite; a cylindrical mineral. *J Microencapsul.* 18, 2001. p. 713.
4. Fakhrollina, G.I., Akhatova, F.S., Lvov, Y.M., Fakhrollin, R.F. Toxicity of halloysite clay nanotubes in vivo: a *Caenorhabditis elegans* study. *Environ. Sci. Nano* 2, 2018. p. 54–59.
5. Price, R., Gaber, B., Lvov, Y.M. In-vitro release characteristics of tetracycline, khellin and nicotinamide adenine dinucleotide from halloysite a cylindrical mineral for delivery of biologically active agents. *J. Microencapsul.* 18, 2001. p. 713–723.
6. Veerabadran, N., Price, R., Lvov, Y.M. Clay nanotubules for drug encapsulation and sustained release. *Nano* 2, 2007. p. 215–222.
7. Ruktanonchai, U.; Bejrapha, P.; Sakulkhu, U.; Opanasopit, P.; Bunyaphatsara, N.; Junyaprasert, V.; Puttipipatkachorn, S. Physicochemical characteristics, cytotoxicity, and antioxidant activity of three lipid nanoparticulate formulations of alpha-lipoic acid. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2009, 10, p. 227–234.
8. Dima, S., Dima, C., & Iordăchescu, G. Encapsulation of functional lipophilic food and drug biocomponents. *Food Engineering Reviews*, 7. 2014. p. 417–438.
9. Eliopulos GM. Activity of newer fluoroquinolones in vitro against gram-positive bacteria. *Drugs.* 1999. p. 23–28.
10. Sharma SK, George N, Kdhiravan T, Saha PK, Mishra HK, Hanif M. Prevalence of extensively drug resistant tuberculosis among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective hospital-based study. *Indian J Med Res.* 2009; p. 392–395.
11. Hidalgo ME, Pessoa C, Fernandez E, Cardenas AM. Comparative determination 232 of photodegradation kinetics of quinolones. *J Photochem Photobiol A Chem.* 1993; p. 135–138.
12. Burhenne J, Ludwig M, Nikoloudis P, Spitteller M. Photolytic degradation of fluoroquinolone carboxylic acid in aqueous solution. Part I: primary photoproducts and half-lives. *Environ Sci Pollut Res.* 1997. p. 10–15.
13. Burhenne J, Ludwig M, Spitteller M. Photolytic degradation of fluoroquinolone carboxylic acid in aqueous solution. Part II: isolation and structural elucidation of polar photometabolites. *Environ Sci Pollut Res.* 1997. p. 61–67.
14. Levis S. & Deasy P. Use of coated microtubular halloysite for the sustained release of diltiazem hydrochloride and propranolol hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics*, 253. 2003. p. 145–157.
15. Ward C.J., Song S. & Davis E.W. Controlled release of tetracycline–HCl from halloysite–polymer composite films. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 10.2010. p. 6641–6649.
16. Price R., Gaber B. & Lvov Y. In-vitro release characteristics of tetracycline HCl, khellin and nicotinamide adenine dinucleotide from halloysite; a cylindrical mineral. *Journal of Microencapsulation*, 18. 2001. p. 713–722.
17. Tan D., Yuan P., Annabi-Bergaya F., Liu D., Wang L., Liu H. & He H. Loading and in vitro release of ibuprofen in tubular halloysite. *Applied Clay Science*, 96. 2014. p. 50–55.
18. Wang, Q., Zhang, J., Zheng, Y., Wang, A. Alkali activation of halloysite for adsorption and release of ofloxacin. *Appl. Surf. Sci.* 287. 2013. p. 54–61.
19. ICH Q1B. Photostability testing of new drug substances and products. *Fed. Regist.* 62. 1997. p. 27115–27122.

References

1. Cavallaro, G., Chiappisi, L., Pasbakhsh, P., Gradzielski, M., Lazzara, G. A. Structural comparison of halloysite nanotubes of different origin by small-angle neutron scattering (SANS) and electric birefringence. *Appl. Clay Sci.* 160. 2018. p. 71–80.
2. Ojo, O.F., Farinmade, A., Trout, J., Omarova, M., He, J., John, V., Blake, D.A., Lvov, Y.M., Zhang, D., Nguyen, D., Bose, A. Stoppers and skins on clay nanotubes help stabilize oil-in-water emulsions and modulate the release of encapsulated surfactants. *ACS Appl. Nano Mater.* 2, 2019. p. 3490–3500.
3. Price, R.R., Gaber, B.P., Lvov, Y. In vitro release characteristics of tetracycline HCl, khellin and nicotinamide adenine dinucleotide from halloysite; a cylindrical mineral. *J Microencapsul.* 18, 2001. p. 713.
4. Fakhrollina, G.I., Akhatova, F.S., Lvov, Y.M., Fakhrollin, R.F. Toxicity of halloysite clay nanotubes in vivo: a *Caenorhabditis elegans* study. *Environ. Sci. Nano* 2, 2018. p. 54–59.
5. Price, R., Gaber, B., Lvov, Y.M. In-vitro release characteristics of tetracycline, khellin and nicotinamide adenine dinucleotide from halloysite a cylindrical mineral for delivery of biologically active agents. *J. Microencapsul.* 18, 2001. p. 713–723.
6. Veerabadran, N., Price, R., Lvov, Y.M. Clay nanotubules for drug encapsulation and sustained release. *Nano* 2, 2007. p. 215–222.
7. Ruktanonchai, U.; Bejrapha, P.; Sakulkhu, U.; Opanasopit, P.; Bunyaphatsara, N.; Junyaprasert, V.; Puttipipatkachorn, S. Physicochemical characteristics, cytotoxicity, and antioxidant activity of three lipid nanoparticulate formulations of alpha-lipoic acid. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2009, 10, p. 227–234.
8. Dima, S., Dima, C., & Iordăchescu, G. Encapsulation of functional lipophilic food and drug biocomponents. *Food Engineering Reviews*, 7. 2014. p. 417–438.
9. Eliopulos GM. Activity of newer fluoroquinolones in vitro against gram-positive bacteria. *Drugs.* 1999. p. 23–28.
10. Sharma SK, George N, Kdhiravan T, Saha PK, Mishra HK, Hanif M. Prevalence of extensively drug resistant tuberculosis among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective hospital-based study. *Indian J Med Res.* 2009; p. 392–395.

11. Hidalgo ME, Pessoa C, Fernandez E, Cardenas AM. Comparative determination 232 of photodegradation kinetics of quinolones. *J Photochem Photobiol A Chem.* 1993; p. 135–138.
12. Burhenne J, Ludwig M, Nikoloudis P, Spiteller M. Photolytic degradation of fluoroquinolone carboxylic acid in aqueous solution. Part I: primary photoproducts and half-lives. *Environ Sci Pollut Res.* 1997. p. 10–15.
13. Burhenne J, Ludwig M, Spiteller M. Photolytic degradation of fluoroquinolone carboxylic acid in aqueous solution. Part II: isolation and structural elucidation of polar photometabolites. *Environ Sci Pollut Res.* 1997. p. 61–67.
14. Levis S. & Deasy P. Use of coated microtubular halloysite for the sustained release of diltiazem hydrochloride and propranolol hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics*, 253. 2003. p.145–157.
15. Ward C.J., Song S. & Davis E.W. Controlled release of tetracycline–HCl from halloysite–polymer composite films. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 10.2010. p. 6641–6649.
16. Price R., Gaber B. & Lvov Y. In-vitro release characteristics of tetracycline HCl, khellin and nicotinamide adenine dinucleotide from halloysite; a cylindrical mineral. *Journal of Microencapsulation*, 18. 2001. p. 713–722.
17. Tan D., Yuan P., Annabi-Bergaya F., Liu D., Wang L., Liu H. & He H. Loading and in vitro release of ibuprofen in tubular halloysite. *Applied Clay Science*, 96. 2014. p. 50–55.
18. Wang, Q., Zhang, J., Zheng, Y., Wang, A. Alkali activation of halloysite for adsorption and release of ofloxacin. *Appl. Surf. Sci.* 287. 2013. p. 54–61.
19. ICH Q1B. Photostability testing of new drug substances and products. *Fed. Regist.* 62. 1997. p. 27115–27122.