Проблема повышения биодоступности лекарственных средств методами нанофармакологии: Фармакокинетика липосомальных препаратов.

А.К. Сариев, Д.А. Абаимов, Р.Д. Сейфулла

***Резюме:***

*В представленной работе систематизируются существующие представления относительно применения таких нанофармакологических носителей, как липосомы, с целью преодоления проблем, связанных с низкой фармакокинетической эффективностью различных лекарственных средств. Оценивается роль липосомальных контейнеров в создании новых лекарственных форм современных препаратов, полученных методами биотехнологии, в том числе фармакологически активных пептидов. Обсуждаются современные подходы для повышения эффективности липосомального транспорта веществ. В обзорной части приводятся современные примеры создания новых нанофармакологических препаратов, превосходящих по своим фармакокинетическим характеристикам их классические аналоги.*

**Ключевые слова:** липосомы, нанофармакология, гистогематические барьеры, биодоступность, фармакокинетика.

Липосомы - одни из наиболее исследованных наночасти, которые рассматриваются как современные и эффективные средства доставки различных лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике. Учитывая особенности транспорта, транслокацию через гистогематические барьеры, клеточные мембраны и метаболические трансформации, липосомальные фармакологические препараты обладают уникальными свойствами, связанными, прежде всего, с особенностями их фармакокинетики.

Применение липосом как средств доставки, позволяет в некоторых случаях существенно увеличить биодоступность, в других случаях - напротив, позволяет предотвратить чрезмерное увеличение концентрации препарата в крови, тем самым снижая опасность передозировки и уменьшая побочные эффект. Хотелось бы отметить, что на сегодняшний день наиболее значимым способом оценки эффективности новых липосомальных лекарственных форм является существующий арсенал фармакокинетических методов, то есть различных современных методов оценки биодоступности веществ, о чем подробно будет сказано ниже.

Особую роль липосомы стали играть в связи с появлением нового поколения препаратов, получаемых методами биотехнологии, таких как белковые и пептидные препараты, а также препараты на основе нуклеиновых кислот. В связи с чувствительностью указанных препаратов к химическому и ферментативному гидролизу, и к тому же плохим клеточным поглощением большие сложности возникают при перроральном введении данных препаратов. Среди возможных стратегий преодоления данных сложностей главное место занимает подход с применением микро - и наночастиц, которые улучшают поглощение и транспортировку препаратов вводимых перрорально. Разрабатываются липосомальные формы, высвобождающие пептидные препараты только в толстом кишечнике, где протеолитическая активность достаточно низка. Хороший эффект обеспечивают твердолипидные носители. Твердолипидные наночастицы обладают такими преимуществами, как модулируемое высвобождение препарата, улучшенная биодоступность, защита химически лабильных молекул, таких как ретинол и пептиды от биодеградации. На основе липосом созданы системы доставки различных факторов роста, например человеческого эпидермального фактора роста rhEGF. Данный пептид хорошо инкапсулируется в мультивезикулярные липосомы (60% загрузки при концентрации 5 мг/мл) и демонстрирует хороший терапевтический эффект при язве желудка. На крысах показано, что пептидный препарат при перроральном введении демонстрирует эффективность сравнимую с циметидином. Разработана липосомальная форма для перрорального введения рекомбинантного человеческого эритропоэтина, которая в эксперименте на крысах демонстрирует биодоступность до 31%.

Новые перспективы открывают различные нанофармакологические формы инсулина. Для разработки перроральных форм инсулина применяются лецитин-модифицированные липосомы, которые в эксперименте на мышах-диабетиках демонстрируют относительную биодоступность до 9,12% по сравнению с субкутантной инъекцией инсулина. Разработаны твердолипидные наночастицы для доставки инсулина перроральным путем. Такие частицы загружаются не только инсулином, а также специальным клеточно-проникающим пептидом (СPP) октааргинином. Данная добавка обеспечивает относительную биодоступность инсулина 10,39%. Таким образом, твердолипидные наночастицы с октааргинином являются многообещающими транспортными формами для перрорального инсулина. Высокую эффективность демонстрируют также и липосомы инсулина с комбинированной двойной оболочкой, содержащей хитозан и коньюгаты хитозана с ЭДТА. Данная форма при перроральном ведении обладала биодоступностью 17,02%, в то время, как субкутантная инъекция инсулина обеспечивала только 8,91% биодоступности. Другой группой исследователей было показано, что липосомальная загрузка инсулина получается эффективнее при инкапсуляции инсулина в альгинатно-хитозановые капсулы. Данная форма инсулина легко преодолевает кислую среду желудка и высвобождает инсулин в нейтральной среде кишечника, что увеличивает поглощение инсулина и повышает его биодоступность. Таким образом, липосомальная упаковка препаратов позволяет преодолевать агрессивную среду желудка и облегчает проникновение вещества через интестинальный эпителий и лимфатическую систему. Многообещающие предклинические результаты были достигнуты на таких препаратах, как паклитаксел, инсулин, кальцитонин и циклоспорин. Внимание сосредоточено на таких мукоадгезивных переносчиках, как хитозан, который улучшает контакт между препаратами и клетками кишечника, тем самым облегчая абсорбцию. Добавление таких лигандов, как лецитин улучшает кишечное поглощение препаратов посредством специфического связывания с кишечным клеточным переносчиком карбогидратов. Широкие перспективы для улучшения фармакокинетических характеристик препаратов открываются при применении липосом активизированных добавлением холестерина и солей желчи. Так для малорастворимого в воде препарата фенофибрата было показано, что применение его в форме липосом изготовленных на основе фосфолипидов сои с добавлением холестерина и солей желчи обеспечивало увеличение его биодоступности в 5 и 3 раза соответственно, по сравнению с его микронизированной коммерческой формой. Нужно отметить, что липосомы с присадкой из солей желчи вызывали увеличение биодоступности препарата почти двукратно превосходящее таковое для липосомального фенофибрата с холестериновой присадкой, что говорит о том, что липосомы, содержащие соли желчи, могут быть использованы для увеличения перроральной биодоступности для слаборастворимых в воде препаратов. Ведутся исследования по получению и внедрению в практику липосомальных форм противовирусных препаратов с низкой перроральной биодоступностью - например ацикловира. Применение ниосомальной липосомальной формы данного препарата в опыте на кроликах обеспечивает двукратное увеличение его биодоступности и продолжительности его периода полужизни в организме по сравнению со свободным препаратом.

Важную роль нанофармакологические средства транспортировки препаратов играют в фармакологии новых антиоксидантных средств. Антиокислительные агенты чаще всего имеют низкую растворимость, плохую химическую стабильность и, в этой связи, быстро разрушаются в пищеварительном тракте. В последнее время липосомы и наночастицы позволили существенно продвинуться в направлении преодоления этих сложностей. Разработаны липосомальные формы супероксиддисмутазы, ликопена, коэнзима Q10, кверцетина и многих других антиоксидантов. Для доставки противоопухолевых препаратов в настоящее время стали широко применяться липосомы с полимерной сердцевиной (ядром). Применение липосом с полимерной сердцевиной позволяет уменьшить деградацию липосом в пищеварительном тракте. Разработаны липосомальные формы для многих противоопухолевых препаратов, в том числе для винкристина, 5-фтороурацила и метотрексата. В экспериментах на культуре клеток Caco-2 было показано, что липосомы значительно увеличивают проницаемость данных веществ через плазматические мембраны клеток.

Существенно повышает эффективность липосомального транспорта применение липосом ассоциированных с молекулами фолиевой кислоты. При введении цефотаксима в форме фолат-асоциированных липосом вызывало существенное увеличение пиковой концентрации препарата в плазме (Сmax) по сравнению с липосомальной формой без фолиевой кислоты (в 1,4-2 раза). Таким образом фолиевая кислота может облегчать поглощение липосомальных форм препаратов. Другой группой ученых липосомы модифицированные фолиевой кислотой применялись для доставки гликопептида с низкой кишечной проницаемостью - ванкомицина. В эксперименте проведенном на клетках Caco-2 было показано, что липосомы с добавлением фолиевой кислоты приблизительно в 6 раз активнее поглощаются данными клетками. Применение фолат-липосомальной формы ванкомицина на крысах при перроральном введении демонстрирует 4-х кратное повышение относительной биодоступности по сравнению с классическими липосомами и 12-кратное относительно простого раствора ванкомицина. Более эффективные фармакокинетические свойства липосом с фолиевой кислотой связано с тем, что фолиевая кислота способна связываться с рецепторами на поверхности клеток ЖКТ с последующим рецептор-зависимым эндоцитозом липосомального ванкомицина энтероцитами.

В последние годы произошли значительные модификации мембран липосом, которые позволили избегать встречи с фагоцитами, стабилизировать их мембраны, находить клетки-мишени с помощью молекулярного компаса (антител и других) и, как следствие этого - осуществлять направленный транспорт лекарств (Drug Delivery).

Таблица. Классификация и преимущества различных модификаций липосом для направленного транспорта лекарственных веществ.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Способ введения | Классификация  липосом | Механизм фармакокинетического эффекта |
| Трансдермальный | Ультрагибкие липосомы | Проникают в поры значительно меньшего диаметра, чем они сами |
| Интраназальный | Заряженные ультрагибкие липосомы | Поверхностный заряд повышает мукоадгезивные свойства липосом, что делает возможным прямую абсорбцию липосом через слизистую носа. |
| Перроральный | 1. Хитозан-содержащие липосомы | Легче проникают через мукополисахаридную слизь, выстилающую пищеварительный тракт |
| 2. Липосомы, ассоциированные с фолиевой кислотой | Эффективно проникают в системный кровоток, посредством механизма активного клеточного транспорта и лиганд-зависимого фагоцитоза клеток кишечника. |
| 3. Липосомы с полимерной сердцевиной | Наличие полимерного кора позволяет в разы снизить ферментативную биодеградацию липосом в пищеварительном тракте. |
| 4. Липосомы, содержащие лецитин | Транспортируются через мембраны энтероцитов клеточными белками-переносчиками карбогидратов |
| 5. Липосомы, содержащие октааргинин | Октааргинин - пептид легко преодолевающий мембраны клеток кишечника, значительно увеличивает биодоступность липосом |
| Инъекционный Перроральный | 6. Стерически стаби-лизированные Стеллс-липосомы | ПЭГ Липосомы покрыты полиэтиленгликолевой оболочкой, что делает их невидимыми для фагоцитарных клеток, и обеспечивает их лучшую сохранность в кровотоке при транспортировке к органу-мишени. |
| Инъекционный | 7. Иммунолипосомы | Содержащие антитела к пораженным органам и покрытые полиэтиленгликолем |
| 8. рН, термочувстви-тельные и магнитоуп-равляемые липосомы | Освобождение липосомальных лекарств при снижении рН, повышении температуры 37-41°С и действия магнитного поля |

Ниже приведены фармакокинетические параметры некоторых липосомальных препаратов, которые по своим характеристикам существенно превосходят традиционные лекарственные формы.

**Гинкголид:**

При трансдермальном введении гибких нанолипосом крысам проникающая способность препарата составила 23,75 мкг\*см (-2) \*час (-1). Таким образом гибкие полисомы существенно облегчают скорость диффузии гинкголида Б через кожу крыс.

**Винпоцетин:**

Пролипосомы, содержащие винпоцетин водились кроликам перрорально. Проводилось сравнение с эквимолярной суспензией винпоцетина вводимой аналогично. Показано, что винпоцетин в липосомальной форме имел троекратно большее Тmax по сравнению с обычным винпоцетином. Биодоступность винпоцетина в пролипосомах превосходила таковую для суспензии в 3,5 раза.

**Фоскарнет**:

Инкапсуляция данного препарата в липосомы не только увеличивает активность и пролонгирует эффект препарата, но в значительной степени уменьшает его токсичность. При внутривенном введении кроликам липосомальный фоскарнет выводится медленнее, чем обычный препарат. В отличие от коммерческой формы препарата липосомальный фоскарнет обеспечивает продолжительный и стабильный терапевтический уровень препарата в сетчатке, в течение 72-х часов, достигая стекловидного тела в уровне адекватном для достижения целей соответствующей терапии, что позволяет эффективно бороться с ЦМВ и герпесным ретинитом.

**Гидроморфон:**

Важными фармакокинетическими преимуществами обладают так называемые липосомальные препараты с управляемым высвобождением. Одним из таких препаратов является, применяемый в ветеринарии препарат гидроморфон. При субкутантном введении липосомального препарата собакам значительно увеличивался период полувыведения гидроморфона, а также происходило значительное увеличение площади под фармакокинетической кривой. Все это позволяет снизить дозу данного препарата и избежать чрезмерных побочных эффектов.

**5-фтороацил (** (5-Fu) - N3-*O*-toluyl-fluorouracil, **TFu, 5-FU):**

5-фтороацил - химиотерапевтический противоопухолевой препарат, более известный в иностранной периодике как TFu.Ведутся разработки по получению перроральных и внутривенных форм TFu. Единственным способом создания таких форм данного препарата является создание липосом, загруженных TFu. Создание липосом TFu безотносительно их размера всегда приводит к значительному увеличению биодоступности данного препарата в сравнении с его суспензией для перрорального введения, однако от размера липосом зависит гастроинтестинальная абсорбция липосом - чем меньше размер, тем она эффективнее. Наиболее эффективными фармакокинетическими характеристиками при внутривенном ведении обладали липосомы с размером частиц от 400 до 500 нм - демонстрируя высокую способность к проникновению в печень и селезенку - органы-мишени для данного препарата. Таким образом для перрорального введения предпочтительнее липосомы меньшего размера, в то время как для инъекционной формы подходят и крупные липосомы, как пассивные носители. Применение липосомальных форм TFu открывает новые перспективы для терапии гепатомы и спленомы.

**Пуэрарин:**

Применение пуэрарина в липосмальной форме при перроральном введении у крыс, обеспечивало увеличение биодоступности препарата на 68% по сравнению с его свободной формой.

**6-меркаптопурин:**

Препарат против детской лейкемии. При перроральном введении обладает низкой и очень вариативной биодоступностью. Ведутся работы по разработке новой формы данного препарата - парентеральной инъекционной формы в виде стелс - липосом, с целью увеличения биологической полужизни данного препарата, улучшения его терапевтической эффективности и снижения побочных эффектов. При внутривенном введении липосомальной формы 6-меркаптопурина препарат демонстрирует высокую пиковую плазматическую концентрацию Сmax, более долго циркулирует в крови имеет более долгую биологический период полураспада. Важной особенностью стеллс-липосомальной формы 6-меркаптопурина является существенно боле низкое проникновение в печень и почки в сравнении со свободным препаратом. Таким образом, стелс-липосомы могут помочь в увеличении терапевтической эффективности, снизить побочные эффекты, уменьшить дозу препарата и снизить частоту приема 6-меркаптопурина.

**Левоноргестрел:**

Эмерджентный контрацептив. Разработана интраназальная липосомальная форма, которая исследовалась на крысах. При интраназальном ведении относительная биодоступность была 100% и выше. Стерилгликозидная липосомальная форма препарата обеспечивала боле высокую максимальную концентрацию в крови Сmax по сравнению с перроральной формой препарата (416 и 335 нг/мл соответственно). Также данная липосомальная форма обладает меньшим Tmax (временем достижения максимальной концентрации в крови) по сравнению с перроральной формой - 1,02 ч. по сравнению с 1,89 ч., соответственно. Способность липосомальной формы к быстрому повышению концентрации препарата в крови и стабильный уровень препарата в крови, делает перспективным применение липосом как средства доставки при интраназальном введении левоноргестрела.

**Кальцитонин:**

Для доставки кальцитонина применяются особые липосомы, в ассоциированной с хитозаном форме. Хитозан применяется как специальный агент (мукоадгезивный биополимер) для преодоления мукополисахаридной слизи, выстилающей клетки кишечного эпителия. Показано, что хитозан способен существенно уменьшать ферментативную биодеградацию кальцитонина в пищеварительном тракте. Другой группой ученых была создана новая форма доставки кальцитонина - двойные липосомы. Двойные липосомы - это крупные липосомы в которые инкапсулированы маленькие липосомы. Такие липосомы загруженные кальцитонином при перроральном ведении крысам демонстрировали биодоступность препарата в 6,8 раз превосходящую таковую для стандартного раствора препарата.

**Паклитаксел:**

Обладает достаточно низкой биодоступностью при перроральном введении - 6,5%. При загрузке в липидные нанокластеры при перроральном введении крысам происходит существенное (примерно троекратное) увеличение биодоступности в сравнении с группой контроля, получавшей интактный препарат. Таким образом, применение нанофармакологической формы паклитаксела позволяет существенно улучшить перроральную биодоступность и избежать применения P-gp ингибиторов, таких как веропамил.

**Силимарин:**

При перроральном введении имеет низкую биодоступность. Липосомальную форму вводили перрорально собакам, группа сравнения получала интактный силимарин. Фармакокинетические параметры липосомального силимарина были значительно лучше, чем у интактной формы препарата - Cmax была 472,62 нг/мл для первого, 89,78 для второго; AUC0-∞ 2606,21 нг\*мл/ч для первого, 697 нг\*мл/ч для второго. Таким образом, липосомальная форма препарата обладает значительно более высокой биодоступностью. Другая группа ученых работает над созданием липосомальной формы силимарина с целью разработки буккальной системы доставки препарата. Уже удалось достичь определенных успехов - липосомальная форма препарата имеет большую проникающую способность по сравнению с классической формой препарата, что было продемонстрировано в эксперименте на курах.

**Этинилэстрадиол:**

Применение липосомальных технологий позволило создать трансдермальную форму данного препарата. Для улучшения трансдермального проникновения были разработаны особые, ультрагибкие липосомы, которые способны проникать в поры значительно меньшие, чем их диаметр. Применение таких липосом позволило существенно увеличить биодоступность данного препарата.

**Прогестерон:**

Применение для доставки прогестерона смешанно-мицеллярной нанофармакологической формы данного препарата позволило в 4 раза увеличить трансмембранный транспорт данного вещества через мембраны клеток Caco-2 и шестикратно усилить транспорт через стенку кишечника крыс, по сравнению с контролем.

**Цефотаксим:**

Препарат применяется для химиотерапии рака, в перроральной форме. Препарат гидрофилен и имеет низкую биодоступность. При загрузке его в липосомы, биодоступность препарата возрастает в 2,7 раза по сравнению с классической формой данного препарата, что было показано в фармакокинентическом эксперименте на крысах.

**Дорксорубицин:**

Зачастую к применению липосомальных форм прибегают при высокой системной токсичности препарата. Чаще всего это актуально при терапии различных форм раковых опухолей. Так, препарат доксорубицин при перроральном введении обладает высокой токсичностью и опасными побочными эффектами. Применение доксорубицина загуженного в липосомы, позволяет вводить его параентерально, в результате чего снижается его кардиотоксичность и возрастает период его полужизни, что особенно важно поскольку данный препарат широко применяется в терапии карциномы груди. В настоящее время ведутся разработки иммунолипосомальной формы данного препарата.

**Бревискапин:**

Липосомальная форма данного препарата при перроральном введении крысам демонстриует Cmax и AUC0-t в 3,3 и 3,1 раз превосходящие таковые для простого раствора бревискапина. Перроральная абсорбция бревискапина существенно повышалась при его инкапсуляции в липосомы.

**Циклоспорин:**

Циклоспорин - иммуносупрессор первого выбора, применяемый в трансплантологии. Ведутся разработки нанофармакологических носителей препарата - липосфер, которые образуются спонтанно, при диспергировании препарата в масляной эмульсии. Применение липосфер позволило существенно повысить биодоступность препарата.

**Галофантрин:**

Инкапсуляция (±) Галофантрина в пролипосомы приводила к увеличению AUC0-t на 47% и увеличивала Cmax на 90-100%. Была четко продемонстрирована способность пролипосомальной формы препарата существенно увеличивать перроральную абсорбцию галофантрина.

**Бусульфан:**

Основной проблемой фармакокинетики бусульфана является высокая межиндивидуальная вариабельность в биодоступности препарата, что в некоторых случаях чревато токсическими эффектами на уровне ЦНС и венозно-окклюзивными расстройствами. Применение липосомальной формы бусульфана обеспечивает стабильность в биодоступности препарата у разных пациентов (стабильно 86±2%), в отличие от классической формы препарата (40% - 74%). Кроме того, в эксперименте на мышах показано, что липосомальный бусульфан, в отличие от традиционной формы не проникает в костную ткань.

**Индометацин:**

При оральном введении индометацина часто происходит поражение слизистой желудка и кишечника, вплоть до образования язв. Применение липосомальных форм препарата позволяет устарнить данный побочный эффект [39] , а также, как было показано в эксперименте на крысах, обеспечивает увеличение биодоступности по сравнению с классической суспензионной формой.

**Гризеофульвин:**

Как было показано в эксперименте на крысах, липосомальная инкапсуляция гризеофульвина обеспечивает увеличение как Сmax, так и AUC0-t на 40% по сравнению с классической суспензионной формой, что свидетельствует о его лучшей биодоступности.

**Дипиридамол:**

При введении липосомального дипиридамола морским свинкам, было показано, что нанофармакологическая форма препарата демонстрирует более высокий уровень абсорбции препарата, как при интраперитонеальном, так и при перроральном ведении.

**Тобрамицин:**

В эксперименте на крысах изучали фармакокинетические и фармакодинамические свойства липосомальной формы данного препарата. Фармакодинамику изучали, инфицируя крыс бактериями *Pseudomonas aeruginosa.* Показано, что средние значения периода полуэлиминаци и площади под фармакокинетической кривой (AUC) классической формы тобрамицина равнялись 14.0±4.0 ч и 663±89 мкг×ч/легкие,соответственно. Фармакокинетический профиль липосомального тобрамицина отличался существенно более долгим периодом полуэлиминации (34.4±5 ч, *P* < 0.05), что приводило к увеличению AUC (3890 ±560 мкг×ч/легкие, *P* < 0.05).Липосомальная форма демонстрировала также и более эффективную фармакодинамику, снижая величину CFU (colony-forming unit, единица формирования колоний) на 30%, в то время как классическая форма тобрамицина снижала CFU лишь на 10%.

Таким образом, изучение фармакокинетики липосомальных лекарственных препаратов в эксперименте (на этапах создания) и клинике (на этапах применения) представляется важной составляющей компонентой практического внедрения последних достижений, а фармакокинетические исследования могут, бесспорно, рассматриваться как один из основных методов контроля качества нанопрепаратов.

# Список литературы

1. Р.Н. Аляутдин *Российский медицинский журнал*, **№2,** 3-7 (2001).

2. В.И. Швец *Вестник МИТХТ*, **4 (**4), 4-25 (2009).

3. A.В. Дудниченко, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец *Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике*. РА-Каравелла,: Харьков (2001).

4. Р.Д. Cейфулла, З.А.Cуслина Е.К. Kим, А.Б. Tимофеев, C.Н. Иллариошкин, E.А. Рожкова, *Анн. клин. и эксп. неврологии.*, **№2,** 35-41 (2008).

5. Е.В. Толчева, Н.А. Оборотова., *Российский биотерапевтический журнал*, №**1 (**5), 54-61 (2006).

6. Р.Д. Сейфулла, Е.А. Рожкова, А.Б. Тимофеев, З.Г. Орджоникидзе, А.Е. Дружинин, Ю.М. Кузнецов, В.В. Панюшкин., *Эксп. и клин. фармакология.*, **№1,** 61-69 (2008).

7. K. E. Anderson, L. A. Eliot, B. R. Stevenson, et al., *Pharm Res*, **3 (**18), 316-22 (2001).

8. A. Astier, *Ann Pharm Fr*, **1 (**64), 23-35 (2006).

9.I. A. Attia, S. A. El-Gizawy, M. A. Fouda, et al., *AAPS PharmSciTech*, **4 (**8), E106 (2007).

10. T. Bekerman, J. Golenser, A. Domb, *J Pharm Sci*, **5 (**93), 1264-70 (2004).

11. D. R. Brocks, G. V. Betageri, *J Pharm Pharmacol*, **8 (**54), 1049-53 (2002).

12. Y. Chen, Y. Lu, J. Chen, et al., *Int J Pharm*, **1-2 (**376), 153-60 (2009).

13. C. Claro, R.ruiz, E. Cordero, et al., *Exp Eye Res*, **3 (**88), 528-34 (2009).

14. W. X. Ding, X. R. Qi, Q. Fu, et al., *Drug Deliv*, **2 (**14), 101-4 (2007).

15. M. S. El-Samaligy, N. N. Afifi, E. A. Mahmoud, *Int J Pharm*, **1-2 (**308), 140-8 (2006).

16. A. Fahr, P. van Hoogevest, J. Kuntsche, et al., *J Liposome Res*, **3 (**16), 281-301 (2006).

17. M. Garg, D. Mishra, H. Agashe, et al., *J Pharm Pharmacol*, **4 (**58), 459-68 (2006).

18. G. Gregoriadis, *Trends Biotechnol*, **12 (**13), 527-37 (1995).

19. G. Gregoriadis, *Liposomal Technology*. CRS Press: Vol.1-3, (2007).

20. G. Gregoriadis, A. Bacon, W. Caparros-Wanderley, et al., *Methods Enzymol*, (367), 70-80 (2003).

21.Y. Z. Gu, W. Zhou, G. X. Zhai, *Zhong Yao Cai*, **8 (**30), 970-3 (2007).

22. Z. Hassan, C. Nilsson, M. Hassan, *Bone Marrow Transplant*, **9 (**22), 913-8 (1998).

23. I. A. Khalil, K. Kogure, S. Futaki, et al., *Int J Pharm*, **1-2 (**354), 39-48 (2008).

24. W. Li, T. Ishida, Y. Okada, et al., *Biol Pharm Bull*, **4 (**28), 701-6 (2005).

25. S. S. Ling, E. Magosso, N. A. Khan, et al., *Drug Dev Ind Pharm*, **3 (**32), 335-45 (2006).

26. S. S. Ling, K. H. Yuen, E. Magosso, et al., *J Pharm Pharmacol*, **4 (**61), 445-9 (2009).

27.T. Liu, X. Zhen, H. Cheng, et al., *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **17 (**34), 2181-4 (2009).

28. Y. Maitani, M. Hazama, Y. Tojo, et al., *J Pharm Sci*, **4 (**85), 440-5 (1996).

29. J. F. Marier, J. L. Brazier, J. Lavigne, et al., *J Antimicrob Chemother*, **2 (**52), 247-52 (2003).

30. V. Moutardier, F. Tosini, P. Vlieghe, et al., *Int J Pharm*, **1 (**260), 23-38 (2003).

31.S. Peltier, J. M. Oger, F. Lagarce, et al., *Pharm Res*, **6 (**23), 1243-50 (2006).

32. P. Potluri, G. V. Betageri, *Drug Deliv*, **3 (**13), 227-32 (2006).

33. C. Prego, D. Torres, M. J. Alonso, *Expert Opin Drug Deliv*, **5 (**2), 843-54 (2005).

34.M. Ramadas, W. Paul, K. J. Dileep, et al., *J Microencapsul*, **4 (**17), 405-11 (2000).

35.D. V. Ratnam, D. D. Ankola, V. Bhardwaj, et al., *J Control Release*, **3 (**113), 189-207 (2006).

36.S. S. Shidhaye, R. Vaidya, S. Sutar, et al., *Curr Drug Deliv*, **4 (**5), 324-31 (2008).

37.V. Sinha, A. Singh, R. V. Kumar, et al., *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, **1 (**24), 63-92 (2007).

38.L. J. Smith, B. KuKanich, B. K. Hogan, et al., *J Vet Pharmacol Ther*, **5 (**31), 415-22 (2008).

39.E. C. Soehngen, E. Godin-Ostro, F. G. Fielder, et al., *Arthritis Rheum*, **3 (**31), 414-22 (1988).

40.T. Stozek, *Acta Pol Pharm*, **4 (**49), 21-6 (1992).

41.T. Stozek, J. Borysiewicz, *Pharmazie*, **1 (**46), 39-41 (1991).

42.T. Stozek, L. Krowczynski, *Pharmazie*, **9 (**41), 645-7 (1986).

43.W. Sun, W. Zou, G. Huang, et al., *J Drug Target*, **5 (**16), 357-65 (2008).

44.J. Thongborisute, A. Tsuruta, Y. Kawabata, et al., *J Drug Target*, **3 (**14), 147-54 (2006).

45.V. P. Torchilin, *Pharm Res*, **1 (**24), 1-16 (2007).

46.M. Umrethia, P. K. Ghosh, R. Majithya, et al., *Cancer Invest*, **2 (**25), 117-23 (2007).

47.T. Vo-Dinh, P. Kasili, M. Wabuyele, *Nanomedicine*, **1 (**2), 22-30 (2006).

48.A. Wawrezinieck, J. M. Pean, P. Wuthrich, et al., *Med Sci (Paris),* **6-7 (**24), 659-64 (2008).

49.Z. H. Wu, Q. N. Ping, Y. M. Song, et al., *Yao Xue Xue Bao*, **11 (**39), 933-8 (2004).

50.H. Xu, L. He, S. Nie, et al., *J Control Release*, **1 (**140), 61-8 (2009).

51.K. Yamabe, Y. Kato, H. Onishi, et al., *J Control Release*, **3 (**89), 429-36 (2003).

52.X. Yan-yu, S. Yun-mei, C. Zhi-peng, et al., *Int J Pharm*, **1-2 (**319), 162-8 (2006).

53.N. Zhang, Q. Ping, G. Huang, et al., *J Nanosci Nanotechnol*, **9-10 (**6), 2959-66 (2006).

54.H. J. Zhong, Y. J. Deng, B. H. Yang, et al., *Pharmazie*, **6 (**60), 475-6 (2005).

# Сведения об авторах

1. Сариев Абрек Куангалиевич - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакокинетики НЦН РАМН. Адрес для корреспонденции: 125057, Москва, Ленинградский проспект, дом 77/2, кв.522, тел. дом. +7 (499) - 158-38-86, тел. моб.: +7 (903) - 124-82-31; e-mail: danisarov@mail.ru
2. Абаимов Денис Александрович - кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической фармакокинетики НЦН РАМН. Адрес для корреспонденции: 105094 г. Москва, ул. Госпитальный Вал, д.5, корп.10, кв.311А, тел. дом.: +7 (499) 787-06-27, тел. раб.: +7 (495) 490-24-09, тел. моб.: +7 (906) 771-62-73; e-mail: abaidenis@yandex.ru
3. Сейфулла Рошен Джафарович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической фармакокинетики НЦН РАМН. Адрес для корреспонденции: