

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

### ПРОБЛЕМА ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДАМИ НАНОФАРМАКОЛОГИИ: ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

А. К. Сариев, Д. А. Абаимов, Р. Д. Сейфулла<sup>1</sup>

Систематизируются представления относительно применения нанофармакологических носителей — липосом с целью преодоления проблем, низкой эффективности различных лекарственных средств, обусловленной их неудовлетворительной фармакокинетикой. Оценивается роль липосомальных контейнеров в создании новых лекарственных форм препаратов, полученных методами биотехнологии, в том числе фармакологически активных пептидов. Обсуждаются подходы для повышения эффективности липосомального транспорта веществ. Приводятся примеры создания новых нанофармакологических препаратов, превосходящих по фармакокинетическим характеристикам их “классические” аналоги.

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

Липосомы — один из наиболее исследованных видов наночастиц [3, 19] — рассматриваются как эффективные средства доставки к органам-мишеням лекарственных средств и широко применяются в клинической практике [45, 47, 18, 20]. Благодаря особенностям транспорта, транслокации через гистогематические барьеры [1] и клеточные мембраны, метаболической трансформации липосомальные препараты обладают уникальными свойствами [4 – 6].

Применение липосом как средств доставки позволяет в некоторых случаях существенно увеличить биодоступность, в других — напротив, предотвратить чрезмерное увеличение концентрации препарата в крови, тем самым снижая опасность передозировки и уменьшая побочные эффекты [16]. На сегодняшний день наиболее значимым способом оценки эффективности новых липосомальных лекарственных форм является существующий арсенал различных современных методов оценки биодоступности веществ.

Особую роль липосомы стали играть в связи с появлением препаратов, получаемых методами биотехнологии, таких как белковые и пептидные препараты, а также лекарственные средства на основе нуклеиновых кислот. В связи с чувствительностью указанных препаратов к химическому и ферментативному гидролизу и плохим клеточным поглощением значительные сложности возникают при введении данных препаратов внутрь. Среди возможных способов их преодоления основное место занимает подход с применением микро- и наночастиц, которые улучшают поглощение и транспортировку препаратов, вводимых внутрь. Разрабатываются липосомальные формы, высвобождающие пептидные препараты только в толстом отделе кишечника, где протеолитическая активность низка [37]. 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 биodeградации [36]. На основе липосом созданы системы доставки различных факторов роста, например, эпидермального фактора роста человека rhEGF. Данный пептид хорошо инкапсулируется в мультивезикулярные липосомы (60 % загрузки при концентрации 5 мг/мл) и демонстрирует хороший терапевтический эффект при язвенной болезни желудка. На крысах показано, что пептидный препарат при введении внутрь проявляет эффективность, сравнимую с циметидином [24]. Разработана липосомальная форма для введения внутрь рекомбинантного эритропоэтина человека, которая в эксперименте на крысах обеспечивает биодоступность до 31 % [28].

Новые перспективы открывают различные нанофармакологические формы инсулина. Для разработки форм инсулина для приема внутрь используют лецитин-модифицированные липосомы, которые в эксперименте на мышках “диабетиках” демонстрируют относительную биодоступность до 9 % по сравнению с подкожной инъекцией инсулина [53]. Разработаны твердолипидные наночастицы для доставки инсулина энтеральным путем. Такие частицы загружаются инсулином, а также специальным клеточно-проникающим пептидом (СРР) октааргинином. Эта добавка обеспечивает относительную биодоступность инсулина более 10 %. Таким образом, твердолипидные наночастицы с октааргинином являются многообещающими транспортными формами для введения инсулина внутрь [23]. Высокую эффективность демонстрируют липосомы инсулина с комбинированной двойной оболочкой, содержащей хитозан и конъюгаты хитозана с ЭДТА. Данная форма при введении внутрь обладала биодоступностью 17 %, в то время, как подкожная инъекция инсулина обеспечивала только около 9 % биодоступности [49]. Другой группой исследователей 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 [34]. Таким образом, липосомальная упаковка препаратов позволяет преодолевать агрессив-

<sup>1</sup> Лаборатория клинической фармакокинетики (зав. — проф. Р. Д. Сейфулла) Научного центра неврологии РАМН, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80.

ную среду желудка и облегчает проникновение вещества через интестинальный эпителий и лимфатическую систему. Многообещающие доклинические результаты были получены для таких препаратов, как паклитаксел, кальцитонин, 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 углеводов [48]. Широкие перспективы для улучшения фармакокинетических характеристик препаратов открываются при применении липосом, активированных добавлением холестерина и солей желчи. Так, для малорастворимого в воде фенофибрата 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. Следует отметить, что липосомы с присадкой из солей желчи вызывали увеличение биодоступности препарата, почти вдвое превосходящее таковое для липосомального фенофибрата с холестериновой присадкой, что говорит о том, что липосомы, содержащие соли желчи, могут быть использованы для увеличения биодоступности для слаборастворимых в воде препаратов при приеме их внутрь [12]. Ведутся исследования по получению и внедрению в практику липосомальных форм противовирусных препаратов с низкой биодоступностью при приеме внутрь — например ацикловира. Разрабатываются полимерные нанофармакологические формы данного препарата. Создана ниосомальная форма ацикловира. Ниосомы — аналог липосом, в котором для создания везикул применяют неионогенный сурфактант синтетического происхождения. Неионогенная природа мембран ниосом обеспечивает меньшую токсичность и повышает терапевтическую эффективность препаратов. Применение ниосомальной липосомальной формы ацикловира в опытах на кроликах обеспечивает двукратное увеличение его биодоступности и продолжительности периода полужизни в организме по сравнению со свободным препаратом [9].

Важную роль нанофармакологические средства транспортировки препаратов играют в фармакологии новых антиоксидантных средств. Антиоксидантные 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, коэнзима Q<sub>10</sub>, кверцетина и многих других антиоксидантов [35]. Для доставки противоопухолевых препаратов в настоящее время стали широко применять липосомы с полимерной сердцевинной (ядром), что позволяет уменьшить деградацию липосом в пищеварительном тракте. Разработаны липосомальные формы для многих противоопухолевых препаратов, в том числе для винкристина, 5-фторурацила и метотрексата. В экспериментах на культуре клеток Сасо-2 показано, что липосомы значительно увеличивают проникающую способность данных веществ через плазматические мембраны клеток [30].

Существенно повышает эффективность липосомального транспорта применение липосом, ассоциированных с моле-

кулами фолиевой кислоты. Введение цефотаксима в форме фолат-ассоциированных липосом вызывало существенное увеличение пиковой концентрации препарата в плазме ( $C_{max}$ ) по сравнению с липосомальной формой без фолиевой кислоты (в 1,4 – 2 раза). Таким образом, фолиевая кислота может облегчать поглощение липосомальных форм препаратов [26]. Другой группой ученых липосомы, модифицированные фолиевой кислотой, применялись для доставки ванкомицина – гликопептида с низкой кишечной проницаемостью. В эксперименте, проведенном на клетках Сасо-2, показано, что липосомы с добавлением фолиевой кислоты приблизительно в 6 раз активнее поглощаются данными клетками. Применение фолат-липосомальной формы ванкомицина на крысах при введении внутрь демонстрирует 4-кратное повышение относительной биодоступности по сравнению с классическими липосомами и 12-кратное — относительно простого раствора ванкомицина. Более “эффективные” фармакокинетические свойства липосом с фолиевой кислотой связаны с тем, что фолиевая кислота способна взаимодействовать с рецепторами на поверхности клеток ЖКТ с последующим рецептор-зависимым эндоцитозом липосомального ванкомицина энтероцитами [7].

В последние годы появились модификации мембран липосом, которые позволили “избегать встречи” с фагоцитами, стабилизировать их мембраны, находить клетки-мишени с помощью молекулярного компаса (антител и др.) и, как следствие — осуществлять направленный транспорт лекарств (drug delivery) [2] (таблица).

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

#### **Гинкголид**

Препарат растительного происхождения, терпеноид, получаемый из растения *Ginkgo biloba*. Применяется как адаптоген. При трансдермальном введении гибких липосом данного препарата крысам проникающая способность препарата составила  $23,75 \text{ мкг} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{ч}^{-1}$ . Таким образом, гибкие липосомы обеспечивают высокую проникающую способность препарата и повышают скорость диффузии гинкголида Б через кожу крыс [27].

#### **Винпоцетин**

Пролипосомы, содержащие винпоцетин, вводили кроликам внутрь. Проводили сравнение с эквивалентной суспензией винпоцетина, вводимой аналогично. Винпоцетин в липосомальной форме имел в 3,5 раза большее  $T_{max}$  по сравнению с “обычным” винпоцетином. Биодоступность винпоцетина в пролипосомах превосходила таковую для суспензии в 3,5 раза [50].

#### **Фоскарнет**

Инкапсуляция препарата в липосомы не только увеличивает активность и пролонгирует его эффект, но в значительной степени уменьшает токсичность. При внутривенном введении кроликам липосомальный фоскарнет выводится медленнее, чем обычный препарат. В отличие от коммерческой формы липосомальный фоскарнет обеспечивает продолжительный и стабильный терапевтический концентрационный уровень препарата в сетчатке в течение 72 ч, достигая стекловидного тела в количестве, необходимом для достижения целей соответствующей терапии, что позволяет эффективно бороться с ЦМВ и герпесным ретинитом [13].

### Фторурацил

Фторурацил — химиотерапевтический противоопухолевый препарат. Ведутся разработки по получению форм фторурацила для приема внутрь. Одним из способов создания таких форм является применение липосом, загруженных препаратом. Создание липосом ТFu безотносительно их размера всегда приводит к значительному увеличению биодоступности данного препарата в сравнении с его суспензией для перорального введения, однако от размера липосом зависит гастроинтестинальная абсорбция липосом — чем меньше размер, тем она эффективнее. Наиболее эффективными фармакокинетическими характеристиками при внутривенном введении 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 перорального введения предпочтительнее липосомы меньшего размера, в то время как для инъекционной формы подходят и крупные липосомы, как пассивные носители. Применение липосомальных форм ТFu открывает новые перспективы для терапии гепатомы и спленомы [43].

### Пуэрарин

Растительный препарат из группы изофлавонов. Содержится в экстракте клубней растения *Pueraria Mirifica*, произрастающего в Таиланде. Применяется в качестве адаптогена, антимутагена и антиоксиданта. Применение пуэрарина в липосомальной форме при введении внутрь у крыс обеспечивало увеличение биодоступности препарата на 68 % по сравнению с его свободной формой [21].

### 6-меркаптопурин

При введении внутрь обладает низкой и очень вариативной биодоступностью. Ведутся работы по разработке новой формы данного препарата — парентеральной инъекционной формы в виде стелс-липосом с целью увеличения периода полуэлиминации, повышения его эффективности и снижения побочных эффектов. При внутривенном введении липосомальной формы 6-меркаптопурина препарат обеспечивает высокую пиковую плазматическую концентрацию  $C_{max}$ , более продолжительное время циркулирует в крови. Важной особенностью стелс-липосомальной формы 6-меркаптопурина является существенно более низкое проникновение в печень и почки в сравнении со свободным препаратом. Та-

ким образом, стелс-липосомы могут способствовать увеличению эффективности, уменьшению дозы препарата, снижению частоты введения 6-меркаптопурина [46].

### Левоноргестрел

Посткоитальный контрацептив. Разработана интраназальная липосомальная форма, которую исследовали на крысах. При интраназальном введении относительная биодоступность была 100 % и выше. Стерилгликозидная липосомальная форма препарата обеспечивала более высокую максимальную концентрацию в крови  $C_{max}$  по сравнению с формой препарата для приема внутрь (416 и 335 нг/мл соответственно). Данная липосомальная форма обладает меньшим  $T_{max}$  (время достижения максимальной концентрации в крови) по сравнению с формой для приема внутрь — 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 [14].

### Кальцитонин

Для доставки кальцитонина применяют особые липосомы в ассоциированной с хитозаном форме. Хитозан применяется как специальный агент (мукоадгезивный биополимер) для преодоления мукополисахаридной слизи, выстилающей клетки кишечного эпителия [33]. Показано, что хитозан способен существенно уменьшать ферментативную биодеградацию кальцитонина в пищеварительном тракте [44]. Создана новая форма доставки кальцитонина — двойные липосомы: крупные липосомы, в которые инкапсулированы маленькие липосомы. Такие липосомы, загруженные кальцитонином, при введении внутрь крысам демонстрировали биодоступность препарата, в 6,8 раз превосходящую такую же для стандартного раствора препарата [51].

### Паклитаксел

Обладает низкой биодоступностью при введении внутрь 6,5 %. При загрузке в липидные нанокластеры при введении крысам внутрь происходит существенное (примерно втрое) увеличение биодоступности в сравнении с группой контроля, получавшей интактный препарат. Таким образом, применение нанофармакологической формы паклитаксела позволяет существенно улучшить биодоступность при при-

## Классификация модификаций липосом для направленного транспорта лекарственных веществ в зависимости от способа введения

Способ введения	Модификации липосом	Особенности фармакокинетики
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.
Внутрь	1. Хитозан-содержащие липосомы	Легче проникают через мукополисахаридную слизь, выстилающую пищеварительный тракт
	2. Липосомы, ассоциированные с фолиевой кислотой	Проникают в системный кровоток посредством механизма активного клеточного транспорта и лиганд-зависимого фагоцитоза клеток кишечника.
	3. Липосомы с полимерной сердцевиной	Наличие полимерной сердцевины позволяет существенно снизить ферментативную биодеградацию липосом в пищеварительном тракте.
	4. Липосомы, содержащие лецитин	Транспортируются через мембраны энтероцитов клеточными белками-переносчиками углеводов
	5. Липосомы, содержащие октааргинин	Октааргинин — пептид, легко преодолевающий мембраны клеток кишечника, значительно увеличивает биодоступность липосом
Инъекционный, внутрь	6. Стерически стабилизированные стелс-липосомы	ПЭГ-липосомы покрыты полиэтиленгликолевой оболочкой, что делает их “невидимыми” для фагоцитарных клеток и обеспечивает лучшую сохранность в кровотоке при транспортировке к органу-мишени.
Инъекционный	7. Иммунолипосомы	Содержат антитела к пораженным органам и покрыты полиэтиленгликолем
	8. рН, термочувствительные и магнитоуправляемые липосомы	Освобождение липосомальных лекарств при снижении рН, повышении температуры до 37 – 41 °С и действии магнитного поля

ме внутрь и избежать применения P-гp ингибиторов, таких как верапамил [31].

#### **Силимарин**

Растительный препарат, гепатопротектор. Содержится в семенах *Silybum marianum*.

При введении внутрь имеет низкую биодоступность. Липосомальную форму вводили внутрь собакам, группа сравнения получала интактный силимарин. Фармакокинетические параметры липосомального силимарина были значительно лучше, чем у “интактной” формы препарата —  $C_{max}$  была 472,62 нг/мл для первого, 89,78 для второго;  $AUC_{0-\infty}$  2606,21 нг · мл/ч для первого, 697 нг · мл/ч для второго. Таким образом, липосомальная форма препарата обладает значительно более высокой биодоступностью [52]. Другая группа ученых работает над созданием липосомальной формы силимарина с целью разработки буккальной системы доставки препарата. Удалось достичь определенных успехов — липосомальная форма имеет большую проникающую способность по сравнению с классической формой препарата, что продемонстрировано в эксперименте на курах [15].

#### **Этинилэстрадиол**

Применение липосомальных технологий позволило создать трансдермальную форму 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 препарата [17].

#### **Прогестерон**

Применение для доставки прогестерона смешанно-мицеллярной нанофармакологической формы препарата позволило в 4 раза увеличить трансмембранный транспорт данного вещества через мембраны клеток Сасо-2 и шестикратно увеличить транспорт через стенку кишечника крыс по сравнению с контролем [32].

#### **Цефотаксим**

Антибиотик группы цефалоспоринов III поколения для парентерального введения. При лечении рака препарат применяют в пероральной форме для профилактики послеоперационных инфекций и осложнений. 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 фармакокинетическом эксперименте на крысах [25].

#### **Доксорубин**

Цитостатический препарат из группы антрациклиновых антибиотиков.

Доксорубин при введении внутрь высоко токсичен, вызывает побочные эффекты. Применение доксорубина, загруженного в липосомы, позволяет вводить его парентерально, в результате чего снижается кардиотоксичность и возрастает период полуэлиминации, что особенно важно в свете того, что данный препарат широко применяется в онкологии, в том числе для лечения карциномы груди. В настоящее время ведутся разработки иммунолипосомальной формы препарата [8].

#### **Циклоспорин**

Циклоспорин — иммуносупрессор, 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 [10].

#### **Галофантрин**

Противомалярийное средство. Применяется для лечения малярии, вызванной *Plasmodium falciparum* или *Plasmodium vivax*.

Инкапсуляция ( $\pm$ ) галофантрина в пролипосомы приводила к увеличению  $AUC_{0-t}$  на 47 % и увеличивала  $C_{max}$  на 90 – 100 %. Продемонстрирована способность пролипосомальной формы препарата существенно увеличивать абсорбцию галофантрина при приеме внутрь [11].

#### **Бусульфан**

Основной проблемой фармакокинетики бусульфана является высокая межиндивидуальная вариабельность в биодоступности препарата, что в некоторых случаях чревато токсическими эффектами со стороны ЦНС и венозно-окклюзивными расстройствами. Применение липосомальной формы бусульфана обеспечивает стабильность биодоступности препарата у разных пациентов (стабильно  $86 \pm 2$  %), в отличие от классической формы препарата (40 – 74 %). Кроме того, в экспериментах на мышах показано, что липосомальный бусульфан, в отличие от традиционной формы, не проникает в костную ткань [22].

#### **Индометацин**

При введении индометацина внутрь часто происходит поражение слизистой желудка и кишечника, вплоть до образования язв. Применение липосомальных форм препарата позволяет устранить данный побочный эффект [39], а также, как было показано в экспериментах на крысах, обеспечивает увеличение биодоступности по сравнению с классической суспензионной формой [40].

#### **Гризеофульвин**

В экспериментах на крысах липосомальная инкапсуляция гризеофульвина обеспечивает увеличение  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  на 40 % по сравнению с классической суспензионной формой, что свидетельствует о его лучшей биодоступности [41].

#### **Дипиридамол**

При введении липосомального дипиридамола морским свинкам показано, что нанофармакологическая форма препарата демонстрирует более высокий уровень абсорбции, как при интраперитонеальном, так и при введении внутрь [42].

#### **Тобрамицин**

В экспериментах на крысах изучали фармакокинетические и фармакодинамические свойства липосомальной формы препарата. Фармакодинамику изучали, инфицируя крыс бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Показано, что средние значения периода полуэлиминации и площади под фармакокинетической кривой (AUC) классической формы тобрамицина равнялись  $14 \pm 4$  ч и  $663 \pm 89$  мкг · ч/легкие, соответственно. Фармакокинетический профиль липосомального тобрамицина отличался существенно более долгим периодом полуэлиминации ( $34,4 \pm 5$  ч,  $p < 0,05$ ), что приводило к увеличению AUC ( $3890 \pm 560$  мкг · ч/легкие,  $p < 0,05$ ). Липосомальная форма демонстрировала 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 % [29].

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Р. Н. Аляутдин, *Росс. мед. журн.*, № 2, 3 – 7 (2001).

2. В. И. Швец, *Вестн. МИТХТ*, **4**(4), 4 – 25 (2009).
3. А. В. Дудниченко, Ю. М. Краснопольский, В. И. Швец, *Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике*. РА-Каравелла, Харьков (2001).
4. Р. Д. Сейфулла, З. А. Суслина Е. К. Ким и др., *Анн. клин. и эксп. неврологии.*, № 2, 35 – 41 (2008).
5. Е. В. Толчева, Н. А. Оборотова, *Рос. биотерапевтич. журн.*, № 1(5), 54 – 61 (2006).
6. Р. Д. Сейфулла, Е. А. Рожкова, А. Б. Тимофеев и др., *Эксп. и клин. фармакол.*, № 1, 61 – 69 (2008).
7. К. Е. Anderson, L. A. Eliot, B. R. Stevenson, et al., *Pharm Res*, **3**(18), 316 – 22 (2001).
8. А. Astier, *Ann. Pharm. Fr.*, **1**(64), 23 – 35 (2006).
9. I. A. Attia, S. A. El-Gizawy, M. A. Fouda, et al., *AAPS Pharm-SciTech*, **4**(8), E106 (2007).
10. Т. 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. Affifi, 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. Wawrezynieck, 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).

Поступила 04.02.10

## DRUG BIOAVAILABILITY IMPROVEMENT BY MEANS OF NANOPHARMACOLOGY: PHARMACOKINETICS OF LIPOSOMAL DRUGS

A. K. Sariev, D. A. Abaimov, and R. D. Seifulla

Laboratory of Clinical Pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Volokolamskoye Shosse 80, Moscow, 125367, Russia

Modern approaches to increasing the efficiency of liposomal transport of substances are discussed. Examples of creating new nanopharmacological drugs that exceed the pharmacokinetic characteristic of their classical analogs are given.

**Key words:** Liposomes, nanopharmacology, histohematic barriers, bioavailability, pharmacokinetics