

## ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ НАПРАВЛЕННЫЙ ТРАНСПОРТ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

### В.И. Ефременко

д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ, гл. науч. сотрудник,  
ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора (г. Ставрополь)  
E-mail: efremenko26@mail.ru

### Д.В. Ефременко

к.м.н., вед. науч. сотрудник, ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора (г. Ставрополь)

Обобщены современные сведения, касающиеся вопросов адресной доставки липосомальных лекарственных и иммунобиологических препаратов, рассмотрено влияние различных факторов на их способность преодолевать анатомические и клеточные барьеры в макроорганизме, оказывая направленное действие.

**Ключевые слова:** липосомы, липосомальные препараты, свойства липосом, направленный транспорт лекарств и вакцин, векторные молекулы.

Липосомы, мембраны которых представлены биосовместимыми для организма фосфолипидами и липидами растительного или животного происхождения, представляют собой бионаноструктуры, способные обеспечивать в макроорганизме направленный транспорт включенных в них веществ. В настоящее время освоен промышленный выпуск нескольких десятков липосомальных лекарственных и вакцинных препаратов [1–5].

Липосомы, имеющие одну бислойную мембрану, называются моноламеллярными. В мультиламеллярных везикулах присутствует несколько концентрически расположенных липидных бислоев, между которыми находится водная фаза. Электрический заряд липосом (положительный, отрицательный или нейтральный) зависит от суммарного заряда отдельных компонентов, входящих в их мембрану и во внутренний объем. Внедрение липосом в медицинскую и ветеринарную практику связано с наличием у них таких уникальных свойств, как химическая инертность, отсутствие антигенности и токсичности при способности обеспечивать направленный транспорт и внутриклеточную доставку с преодолением анатомических и клеточных барьеров организма и предохранением иммобилизованных соединений от действия неблагоприятных факторов и ферментов. Липидные везикулы позволяют пролонгировать биологическое действие транспортируемых веществ, минимизировать токсический эффект, а с помощью лиофилизации липосомальных препаратов удается добиться длительной сохранности их

свойств [6]. При этом сами липосомы активно влияют на биохимический и иммунологический статус макроорганизма, не вызывая необратимых последствий [7].

Интактные формы лекарственных средств, попадая различными путями в организм человека или животного, обычно распределяются равномерно, не локализуясь преимущественно в местах патологических процессов. Один из способов решения проблемы направленного транспорта – использование для этих целей липидных везикул, обладающих в зависимости от ряда факторов, о которых будет идти речь далее, различными свойствами и тропностью к органам и тканям. При этом биологическая эффективность инкапсулированных форм может существенно превышать действие аналогичных интактных средств [8–10]. Липосомы, обладая адьювантным действием, доставляют включенные в них вещества к иммунокомпетентным клеткам организма, находящимся в крови, лимфоидных тканях, паренхиматозных органах, за счет чего, например, возможно повысить иммуногенность вакцинных препаратов [4, 10].

Физико-химические и биологические свойства липосом, диаметр, число бислойных мембран в одной везикуле, а также потенциальный объем включаемых соединений зависят от способа приготовления, качественного и количественного состава липидов и других веществ, формирующих мембраны. Совокупность этих факторов, пути и способы введения во многом предопределяют закономерности их распределения в макроорганизме.

Цель работы – обобщение современных сведений, касающихся вопросов адресной доставки липосомальных препаратов.

На способность липосом преодолевать анатомические и клеточные барьеры влияют различные факторы. Рассмотрим некоторые из них подробнее.

### **СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ЛИПИДНЫХ ВЕЗИКУЛ В ОРГАНИЗМ**

Идентичность состава мембран клеток различных органов, тканей организма и липосом не создает препятствий к их контакту и взаимодействию, в связи с чем для них приемлемы любые способы введения в организм человека и животных. Однако от выбранного метода во многом зависит преимущественное распределение липосомальных препаратов. Накожное применение или нанесение на слизистые поверхности инкапсулированных форм обеспечивает более глубокое и эффективное проникновение в ткани организма по сравнению с аналогичными интактными средствами. Такой же эффект удается достичь при использовании метода электрофореза липосом, несущих электрический заряд. Липосомальные лекарственные препараты закапывают в глаза, уши, носоглотку, с помощью ингаляторов направляют в трахею и бронхи [11], инъецируют в различные внутренние пространства организма – брюшину, пазухи черепа, полости плевры, суставов и т.д., осуществляют их вагинальное, уретральное введение, обеспечивают дуоденальную доставку через зонд, минуя контакт липидных везикул с желудком. При этом мембрана липосом предохраняет заключенные в них вещества, включая белки, от действия желудочного сока, содержащего соляную кислоту и протеолитический фермент, что делает возможным пероральный прием липосомальных препаратов, способных преодолевать желудочный анатомический барьер, для целевой доставки в органы и ткани.

Накожное, внутрикожное или подкожное введение липидных везикул обеспечивает их проникновение по лимфотоку в ближайшие лимфоузлы и ткани организма. При внутримышечной инъекции они на некоторое время депонируются в месте введения, а затем попадают в кровь и лимфу. Например, у кроликов, зараженных в модельных опытах сифилисом с локализацией инфекционного процесса в половых органах и паховых лимфоузлах, при внутримышечном введении в область внутренней

поверхности бедра липосом с иммобилизованными натриевой солью бициллина или экстенциллина удавалось добиться полной излечиваемости от первичного и вторичного сифилиса в 100% случаев с негативизацией специфических серологических реакций. При этом дозы используемых лекарств в инкапсулированной форме были снижены в два раза. Интактные антибиотики, применяемые по традиционным схемам лечения, достигали такого эффекта лишь в 60–70% случаев [8].

С целью направленной доставки в легочную ткань и исключения преимущественного взаимодействия с клетками ретикуло-эндотелиальной системы органов брюшной полости липосомальные препараты вводят в виде геля на слизистую ротовой полости [12], микроклизмой в прямую кишку или внутривенно в верхнюю конечность. В результате обеспечивается их транспортирование с током крови по системам полых вен в правую половину сердца, а оттуда по малому кругу кровообращения непосредственно в легочную ткань.

Таким образом, путь введения бислойных липидных везикул с включенными веществами оказывает существенное влияние на их распределение и способность преимущественно взаимодействовать с определенными клетками и тканевыми структурами, что учитывается при создании соответствующих лекарственных средств.

### **РАЗМЕР (ДИАМЕТР) ЛИПОСОМ**

Еще один способ изменения тропности липосом – варьирование их размерами. Мелкие липидные везикулы с диаметром в пределах 25 нм при попадании различными путями в организм практически не поглощаются фагоцитами и другими клетками защитной системы, дольше циркулируют в кровяном русле, покидая его в местах, где структура сосудов не успевает полностью сформироваться, например в быстро растущих опухолях. Это явление используется для обеспечения направленного транспорта липосомальных противоопухолевых препаратов.

Предохранить более крупные липосомы, содержащие фиксированные вещества, от «захвата» в организме фагоцитами или клетками ретикуло-эндотелиальной системы, сосредоточенными в паренхиматозных органах (преимущественно в печени и селезенке), удается путем предварительного (за несколько часов) введения «пустых» липидных везикул, которые на некоторое время «блокируют» эти клетки. Такого же эффекта удается до-

биться при наружном покрытии липосом полиэтиленгликолем, карбоксиметилхитином, коллагеновым гелем, фетуином, сиаловой кислотой, позволяющими «экранировать» гидрофильные рецепторы везикул [6, 11].

### СТРУКТУРА МЕМБРАН ЛИПОСОМ

Фактором, оказывающим принципиальное влияние на распределение липосомальных препаратов в макроорганизме, является структура их мембран, формируемая фосфолипидами, липидами и прочими биополимерами.

Основу мембран липосом составляют различные фосфолипиды, которые в зависимости от температуры могут переходить из гелеобразующей структуры в состояние жидкого кристалла. Если бислойная мембрана состоит из нескольких различных липидов, то суммарная температура фазового перехода определяется в основном концентрацией каждого компонента, имеющего свою температуру плавления. Таким образом, в фосфолипидный бислой могут быть интегрированы другие липиды и гидрофобные молекулы, воздействующие на физико-химические и биологические свойства липосом [6].

Увеличить способность к преодолению анатомических барьеров и взаимодействию с клетками определенных органов и тканей удается при введении в состав липидных везикул биологически активных молекул. Отрицательно заряженные липосомы имеют лучшую способность к проникновению в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. Этот эффект достигается при наличии в структуре мембран стерилamina, трансферина, поверхностно активных веществ, сульфатида, полисорбата (20, 40, 60), липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина E, дипальмитоилфосфатидилхолина с холестерином, n-аминофенил- $\alpha$ -маннозида и др. При этом такие липосомы хуже связываются с клетками почек, селезенки, сердца (в отличие от липидных везикул с кардиолипином (дифосфатидилглицерином)), легких (обратный эффект оказывают сфингомиелин, полисахаридные эфиры жирных кислот, амилопектин, маннан) [6, 13].

Гликолипиды, содержащие галактозу или маннозу, сульфатид, липид А (структурный элемент бактериальных липополисахаридов), ганглиозиды, лактозилцерамид, пальмитоильные производные пептидов, антитела, галактоцереброзиды, полисахаридные эфиры жирных кислот, холестерин, обеспечивают повышенную тропность липо-

сом к клеткам печени, в отличие от фетуина и сиаловой кислоты, наличие в структуре мембран которых приводит к обратному эффекту. При использовании липидных везикул с ганглиозидами наблюдается усиление взаимодействия с клетками селезенки, а клетки почек лучше захватывают липосомы, в составе мембран которых присутствуют полисахаридные эфиры жирных кислот [6].

Церамиды, холестерин, холестеринсульфат, пальметиновая кислота применяются при изготовлении липосомальных препаратов для кожного нанесения. В отличие от карбоксиметилхитина, наличие на поверхности липосом фибринопектина, маннана, антител увеличивают фагоцитарную активность макрофагов. В лимфоузлах дольше задерживаются липидные везикулы, покрытые неспецифическими антителами и имеющие отрицательный заряд. Белок, фиксированный на их поверхности, повышает резистентность к желчи, а олеат натрия способствует адсорбции в кишечнике [6, 14].

Повышенная тропность липосом к клеткам определенных органов и тканей проявляется в случае их приготовления из фосфолипидов и липидов, выделенных из этих органных и тканевых структур. Такие наноконтейнеры называются «аутологичными», их мембраны имеют сходное соотношение данных компонентов с мембранами клеток органов человека и животных, за счет чего активно с ними взаимодействуют. Однако на практике при изготовлении коммерческих липосомальных лекарственных или вакцинных препаратов обычно используют промышленно выпускаемые фосфолипиды и липиды (с преобладанием фосфатидилхолина), выделенные из яйца или сои [1, 2].

Включение в липосомы совместно с иммобилизуемыми препаратами во внутренний объем магнитных материалов (оксида железа, который относительно безопасен для макроорганизма [15]), обеспечивает эффект магнитоуправляемости, за счет чего с помощью внешних источников магнитного поля достигается их преимущественная локализация в определенном месте [16, 17]. Конструирование температурочувствительных липидных везикул, имеющих фазовый переход бислойной мембраны, на несколько градусов превышающий обычную температуру тела, дает возможность при нагревании отдельных участков организма (например, токами высокой частоты) добиться направленного лизиса наноконтейнеров с освобождением транспортируемых соединений [6, 17].

Изменения величин pH в некоторых органах и тканях при различных патологических состояниях

делает актуальным применение рН-чувствительных липосом. Например, значение рН в некоторых опухолевых тканях достигает 7,0, тогда как в крови, здоровых органах и тканях этот показатель находится в пределах 7,4. Это позволяет использовать для целевой доставки лекарственных препаратов к новообразованиям липидные везикулы, разрушающиеся в условиях сниженной рН [17, 18].

### ВКЛЮЧЕНИЕ В СОСТАВ ЛИПОСОМ ВЕКТОРНЫХ МОЛЕКУЛ

Одним из наиболее эффективных способов обеспечения направленного действия липосомальных средств является включение в структуру их мембран различных векторных молекул. Наиболее широкое применение для этих целей получило использование моноклональных антител или их Fab-фрагментов к различным специфическим антигенам органов, тканей, опухолевых клеток. При приготовлении соответствующих препаратов иммуноглобулины подвергают гидрофобизации путем ковалентного присоединения жирной кислоты и затем интегрируют в мембрану липидных везикул. Кроме этого, антитела фиксируют к предварительно нанесенным на поверхность липосом полимерным молекулам (например, полиэтиленгликолю), формируя амидную, дисульфидную, карбаматную, тиоэфирную связи. При специфическом взаимодействии иммуноглобулинов с соответствующим антигеном образующий комплекс связывает комплемент, что сопровождается комплементзависимым лизисом липосом с высвобождением иммобилизованных в них соединений, в результате чего обеспечивается их направленное действие [6, 19].

Также применяют и другие векторные молекулы, фиксированные на поверхности липидных везикул: гормоны, ферменты, пептиды, гликопротеиды, гликолипиды, лектины (конканавалин А), нетоксичные рецепторные участки молекул бактерий, вирусов, отдельных белковых бактериальных токсинов, йод, трансферин, имеющий тропность к некоторым опухолям. Используют молекулы-посредники, формирующие комплекс биотин-авидин. Для этих целей в кровотоке вначале вводят авидин, а затем липосомы, несущие на своей поверхности белки с конъюгированным биотином [6, 19, 20].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уникальные свойства липосом, такие как биодоступность, биodeградируемость, биосовместимость с клетками и тканями организма, хими-

ческая инертность, отсутствие антигенных свойств и прочие, делают их универсальными транспортными контейнерами. Об этом свидетельствуют представленные сведения по развитию направления разработки липосомальных форм лекарственных и вакцинных средств, обеспечению направленного действия данных препаратов, вариативно используя такие факторы, как изменение диаметра и структуры липосом, включение в их состав векторных молекул, а также различные способы введения в макроорганизм.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ипатова О.М.* Фосфогливы: механизм действия и применение в клинике. М.: Изд. ISBM. 2005. 318 с.
2. *Швец В.И., Краснополский Ю.М.* Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии // Провизор. 2008. № 3. С. 16–19.
3. *Allen T.M., Cullis P.R.* Liposomal drug delivery system: from concept to clinical applications // *Advanced drug delivery reviews*. 2013. № 65. P. 36–48.
4. *Henderson A., Propst K., Kedi R., Dow S.* Mucosal immunization on with liposome nucleic acid adjuvants generates effective humoral and cellular immunity // *Vaccine*. 2011. № 29. P. 5304–5312.
5. *Ravichandiran V., Masilamani K., Senthilnathan B.* Liposome – a versatile drug delivery system // *Der Pharmacia Sinica*. 2011. № 2. P. 19–30.
6. *Ефременко В.И.* Липосомы (получение, свойства, аспекты применения в биологии и медицине). Ставрополь: ЗАО «Невиномысская городская типография». 1999. 236 с.
7. *Ефременко В.И.* Влияние интактных бионаноструктур-липосом на биохимический и иммунологический статус организма // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015. № 5. С. 80–88.
8. *Одинец А.В., Ефременко В.И., Чеботарев В.В., Базиков И.А.* Конструирование наноструктур (липосом), содержащих антибиотики, и их использование для лечения экспериментального сифилиса // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2007. № 4. С. 41–44.
9. *Санжаков М.А., Ипатова О.М., Торховская Т.И., Прозоровский В.Н., Тихонова Е.Г., Дружилоская О.С., Медведева Н.В.* Наночастицы как системы транспорта для противотуберкулезных средств // *Вестник РАМН*. 2013. № 8. С. 37–44.
10. *Таран Т.В.* Биотехнология получения лекарственных и иммуногенных липосомальных композиций, используемых в лечении экспериментальных особо опасных инфекций и получении сырья для производства медицинских иммунобиологических препаратов: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Ставрополь. 2004. 36 с.
11. *Свистельник А.В., Ханин А.Л.* Липосомальные лекарственные препараты: возможности и перспективы // *Медицина в Кузбассе*. 2014. № 2. С. 7–16.
12. *Огай М.А.* Экспериментально-теоретическое обоснование состава и технологии оригинальных лекарственных форм для коррекции сахарного диабета и его осложнений при метаболическом синдроме: Автореф. дисс. ... докт. фарм. наук. Пенза. 2012. 44 с.

13. Ефременко Д.В., Ефременко В.И., Кузнецова И.В., Таран Т.В., Ефременко А.А., Коготкова О.И. Распределение антибактериальных липосомальных препаратов в организме экспериментальных животных в зависимости от состава мембран контейнеров // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013. № 4. С. 5–9.
14. Санжаков М.А., Прозоровский В.Н., Ипатова О.М., Тихонова Е.Г., Медведева Н.В., Торховская Т.И. Система транспорта на основе фосфолипидных наночастиц для рифампицина // Биомедицинская химия. 2013. № 3. С. 585–590.
15. Никифоров В.Н. Медицинское применение магнитных наночастиц // Известия академии инженерных наук им. А.М. Прохорова. 2013. № 1. С. 23–34.
16. Минаева О.В., Зыряева Н.Н., Куликов О.А., Жарков М.Н., Юрлов И.А., Бродовская Е.П., Кокорев А.В., Малькина М.В. Некоторые физико-химические и фармацевтические свойства липосом, полученных разными методами // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23090> (дата обращения: 12.01.2017).
17. Улащик В.С. Направленный транспорт лекарственных средств и лечебные физические факторы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2014. № 6. С. 52–61.
18. Барышников А.Ю. Конструированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 3. С. 23–31.
19. Толчева Е.В. Создание конструкции иммунолипосомы и изучение иммунолипосомальной формы противоопухолевого препарата доксорубицин: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М. 2007. 109 с.
20. Ивоинин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А., Девришов Д.А., Копылов С.Н. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы // Известия Коми научного центра УРО РАН. 2012. № 1. С. 46–55.

Поступила после доработки 30 мая 2017 г.

## THE FACTORS DEFINING THE DIRECTED TRANSPORT OF THE LIPOSOMAL MEDICINES (REVIEW)

© V.I. Efremenko, D.V. Efremenko, 2017

### V.I. Efremenko

Dr.Sc. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Research Scientist, Federal Government Health Institution «Stavropol Plague Control Research Institute» of Rospotrebnadzor (Stavropol)  
E-mail: efremenko26@mail.ru

### D.V. Efremenko

Ph.D. (Med.), Leading Research Scientist, Federal Government Health Institution «Stavropol Plague Control Research Institute» of Rospotrebnadzor (Stavropol)

Liposomes are more and more widely applied as containers of drugs and vaccines in medicine and veterinary science. It is connected with the presence at them of such unique properties as the chemical inertness, the biocompatibility with cell membranes of the macroorganism, the biodegradation, lack of the antigens and toxicity. Liposomes are capable to penetrate through the anatomic and cellular barriers, protecting the immobilized substances from adverse factors and enzymes. The main approaches to creation the liposomal medicines are analyzed in the review. The factors of influence of physical and chemical properties of liposomes, a cumulative structure of their membranes, the existence of vector molecules on the surface, various ways of introduction to the organism on ability to provide the directed transport in various organs, tissues and cells are considered.

**Key words:** liposomes, liposomal medicines, properties of liposomes, the directed transport of drugs and vaccines, vector molecules.

### REFERENCES

1. Ipatova O.M. Fosfogliv: mehanizm dejstvija i primenenie v klinike. M.: Izd. ISBM. 2005. 318 s.
2. Shvec V.I., Krasnopol'skij Ju.M. Liposomy v farmacii. Produkty nanobiotehnologii // Provizor. 2008. № 3. S. 16-19.
3. Allen T.M., Cullis P.R. Liposomal drug delivery system: from concept to clinical applications // Advanced drug delivery reviews. 2013. № 65. S. 36-48.
4. Henderson A., Propst K., Kedi R., Dow S. Mucosal immunization on with liposome nucleic acid adjuvants generates effective humoral and cellular immunity // Vaccine. 2011. № 29. S. 5304-5312.
5. Ravichandiran V., Masilamani K., Senthilnathan B. Liposome – a versatile drug delivery system // Der Pharmacia Sinica. 2011. № 2. S. 19-30.
6. Efremenko V.I. Liposomy (poluchenie, svojstva, aspekty primeneniya v biologii i medicine). Stavropol': ZAO «Nevinomysskaja gorodskaja tipografija», 1999. 236 s.
7. Efremenko V.I. Vlijanie intaktnyh bionanostruktur-liposom na biohimicheskij i imunologicheskij status organizma // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i im-munobiologii. 2015. № 5. S. 80-88.
8. Odinec A.V., Efremenko V.I., Chebotarev V.V., Bazikov I.A. Konstruirovanie nano-struktur (liposom), sodержashhiih antibiotiki, i ih ispol'zovanie dlja lechenija jeksperimentalnogo sifilisa // Med. vestnik Severnogo Kavkaza. 2007. № 4. S. 41-44.
9. Sanzhakov M.A., Ipatova O.M., Torhovskaja T.I., Prozorovskij V.N., Tihonova E.G., Druzhilovskaja O.S., Medvedeva N.V. Nanochasticy kak sistemy transporta dlja proti-votuberkuleznyh sredstv // Vestnik RAMN. 2013. № 8. S. 37-44.

10. Taran T.V. Biotehnologija poluchenija lekarstvennyh i immunogennyh liposomal'nyh kompozicij, ispol'zuemyh v lechenii jeksperimental'nyh osobo opasnyh infekcij i poluchenii syr'ja dlja proizvodstva medicinskih immunobiologicheskikh preparatov: Avtoreferat dissert. dokt. med. nauk // Stavropol', 2004. 36 s.
11. Svistel'nik A.V., Hanin A.L. Liposomal'nye lekarstvennye preparaty: vozmozhnosti i perspektivy // Medicina v Kuzbasse. 2014. № 2. S. 7-16.
12. Ogaj M.A. Jekperimental'no-teoreticheskoe obosnovanie sostava i tehnologii origi-nal'nyh lekarstvennyh form dlja korrekcii sahnogo diabeta i ego osloznenij pri metabolicheskom sindrome: Avtoreferat dissert. dokt. farm. nauk // Pjatigorsk. 2012. 44 s.
13. Efremenko D.V., Efremenko V.I., Kuznecova I.V., Taran T.V., Efremenko A.A., Kogot-kova O.I. Raspredelenie antibakterial'nyh liposomal'nyh preparatov v organizme jeksperimental'nyh zhivotnyh v zavisimosti ot sostava membran kontejnerov // Med. vestnik Severnogo Kavkaza. 2013. № 4. S. 5-9.
14. Sanzhakov M.A., Prozorovskij V.N., Ipatova O.M., Tihonova E.G., Medvedeva N.V., Torhovskaja T.I. Sistema transporta na osnove fosfolipidnyh nanochastic dlja ri-fampicina // Biomedicinskaja himija. 2013. № 3: S. 585-590.
15. Nikiforov V.N. Medicinskoje primenenie magnitnyh nanochastic // Izvestija akade-mii inzhenernyh nauk im. A.M. Prohorova. 2013. № 1. S. 23-34.
16. Minaeva O.V., Zyrnjaeva N.N., Kulikov O.A., Zharkov M.N., Jurlov I.A., Brodovskaja E.P., Kokorev A.V., Mal'kina M.V. Nekotorye fiziko-himicheskie i farmaceutičeskie svoystva liposom, poluchennyh raznymi metodami // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015. №6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23090> (data obrashhenija: 12.01.2017).
17. Ulashnik V.S. Napravlenyj transport lekarstvennyh sredstv i lechebnye fizicheskie faktory // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2014. № 6. S. 52-61.
18. Baryshnikov A.Ju. Konstruirovanye liposomal'nye sistemy kak sredstvo dostavki protivopuholevyh preparatov // Vestnik Rossijskoj akademii med. nauk. 2012. № 3. S. 23-31.
19. Tolcheva E.V. Sozdanie konstrukcii immunoliposomy i izučenie immunoliposomal'noj formy protivopuholevogo preparata doksorubicin: Diss. kand. biol. Nauk. M. 2007. 109 s.
20. Ivonin A.G., Pimenov E.V., Oborin V.A., Devrışov D.A., Kopylov S.N. Naprav-lennyj transport lekarstvennyh preparatov: sovremennoe sostojanie vo-prosa i per-spektivy // Izvestija Komi nauchnogo centra URO RAN. 2012. № 1. S. 46-55.



## Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

**Элеутерококк** (сухой экстракт, таблетки, покрытые оболочкой) (рег. № № 92/210/3; 92/210/7) – общетонизирующее средство, получаемое из корневищ и корней элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.).

**Сабельник болотный** (*Comarum palustre*) (экстракт сухой, таблетки, гель) – оказывает противовоспалительное, анальгезирующее действие. Применяется в комплексной терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

**Флакозид** (таблетки) (рег. №№ 90/248/3; 90/248/7) – противовирусное и антигепатотоксическое средство, получаемое из листьев бархата амурского и бархата Лавалля (*Phellodendron amurense* и *Phellodendron amurense* var. *Lavallei* Sprague). Применяется для лечения вирусных гепатитов.

**Эвкалимин** (раствор, суппозитории для детей и взрослых) (рег. №№ 90/249/2; 91/194/13; 91/194/12) – антибактериальное и противовоспалительное средство, получаемое из эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: [vilarnii.ru](mailto:vilarnii.ru); [www.vilarnii.ru](http://www.vilarnii.ru)