

Сампиев Абдулмуталип Магаметович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармациии, т.: (861)2684439, e-mail: sampiev_abdul@mail.ru;

Никифорова Елена Борисовна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармациии, т.: (861)2684439, e-mail: elenanik94@mail.ru;

Давитавян Наира Альбертовна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармациии, т.: (861)2684439, e-mail: davitavyan08@mail.ru.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В РАЗРАБОТКЕ И ПРИМЕНЕНИИ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (рецензирована)

В течение несколько последних десятилетий уделяется особое внимание созданию инновационных лекарственных средств. Их внедрение в медицинскую практику повышает эффективность лечения болезней, которые ранее считались неизлечимыми, приводит к отказу от использования менее эффективных и устаревших способов терапии, сокращает период нетрудоспособности. Среди инновационных препаратов особого внимания заслуживают лекарственные формы с улучшенными фармакокинетическими показателями, а также современные системы доставки лекарственных средств к органам, тканям и клеткам-мишеням.

Ключевые слова: инновационные лекарственные средства, терапевтические системы, липосомы.

Sampiev Abdulmutalip Magametovich, Doctor of Pharmacy, professor, head of the Department of Pharmacy, tel: (861) 2684439, e-mail: sampiev_abdul@mail.ru;

Nikiforova Elena Borisovna, Candidate of Pharmacy, associate professor of the Department of Pharmacy, tel: (861) 2684439, e-mail: elenanik94@mail.ru;

Davitavyan Naira Albertovna, Candidate of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Department of Pharmacy, tel: (861) 2684439, e-mail: davitavyan08@mail.ru.

UP -TO - DATE ADVANCES IN DEVELOPING AND APPLYING INNOVATIVE MEDICATIONS (reviewed)

During the last few decades special attention is paid to the creation of innovative medicines. Their introduction into medical practice increases the effectiveness of the treatment of diseases previously considered incurable, leads to the rejection of the use of less effective and obsolete methods of therapy, reduces the period of disability. Among the innovative products medication forms with improved pharmacokinetic parameters deserve special attention, as well as modern systems of drug delivery to organs, tissues and target cells.

Keywords: innovative medicines, therapeutic systems, liposomes.

В течение несколько последних десятилетий наблюдается интенсивный рост научных исследований, направленных на разработку новых и усовершенствование многих существующих лекарственных средств. При этом особое внимание уделяется созданию, так называемых, инновационных препаратов. Их внедрение в медицинскую практику повышает эффективность лечения все большего числа болезней, которые ранее считались неизлечимыми, приводит к отказу от использования менее эффективных и устаревших способов лечения, сокращает период нетрудоспособности, дает возможность больным быстрее вернуться к активному образу жизни, а во многих случаях дает шанс выжить [2].

Эксперты считают, что снижение смертности больных на 45% в 1970-2000 годах произошло именно за счет применения инновационных препаратов. В частности, в 70-90-х годах прошлого столетия впервые на фармацевтическом рынке появились такие группы сердечно-сосудистых препаратов, как ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, статины, тромболитики и другие. Это привело к разительным изменениям в лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, являющихся основными причинами смерти. В результате, средняя продолжительность жизни в Европе возросла с 55 лет в 1900 году до 80 лет в настоящее время и уменьшилось среднее время пребывания больных в стационарах Европы – в 2,2 раза (с 24 до 11 дней), США – в 2,1 раза (с 15 до 7 дней) [7].

Под инновационным, или оригинальным, препаратом (брендом) в мировой практике понимают новое активное вещество (химическая субстанция), ранее не используемое, или уже известное лекарственное вещество, которое применяется в другой дозе либо иным способом поступает в организм.

Разработка инновационного лекарственного препарата представляет собой трудоемкий многолетний процесс и сопровождается значительными материальными затратами, отражающимися на стоимости препарата. Его создание начинается с компьютерного моделирования молекулы, в процессе которого может быть выявлено до нескольких тысяч потенциально активных структур, только одна из которых, в конечном счете, может стать полноценным лекарственным средством. Способ получения молекулы патентуется на 15-20 лет, однако наличие па-

тента не является гарантией того, что препарат появится в медицинской практике. Этому предшествуют обширные доклинические исследования, соответствующие современным требованиям Надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice/GLP), с целью определения токсичности, тератогенности, мутагенности и др. Затем должно быть организовано производство субстанции (в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice/GMP) [15].

Далее следуют три фазы продолжительных клинических испытаний, которые проводят согласно требованиям Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice/GCP, с целью определения эффективности и безопасности нового препарата. Получение положительных результатов клинических исследований позволяет организации-разработчику перейти на следующий этап – государственной регистрации лекарственного средства, в случае успешного завершения которой инновационный препарат с гарантированным качеством, эффективностью и безопасностью, может быть выпущен в обращение.

После выведения препарата на рынок продолжаются постмаркетинговые клинические исследования, уточняющие и дополняющие свойства лекарственного средства (клинические испытания IV фазы). Организация-разработчик постоянно контролирует качество, эффективность и безопасность препарата, отслеживая и регистрируя все возникающие проблемы и побочные эффекты при его использовании [11].

В настоящее время основными приоритетными направлениями в создании инновационных лекарственных средств являются:

- получение новых химических продуктов;
- синтез фармакологически активных метаболитов или их изомеров;
- создание современных лекарственных форм с улучшенными фармакокинетическими свойствами;
- разработка новых средств доставки лекарственных веществ;
- биотехнологические и биоинженерные технологии;
- разработка многокомпонентных препаратов (так называемых мультипилли, каждый из компонентов которых представляет собой препарат с доказанной эффективностью и безопасностью) [2].

Не умаляя значения всех перечисленных выше направлений создания инновационных лекарственных средств, хотелось бы подробнее остановиться на вопросах, связанных с разработкой лекарственных форм, обладающих улучшенными фармакокинетическими показателями, а также современных систем доставки лекарственных средств к органам, тканям и клеткам-мишеням.

Среди лекарственных форм с улучшенными показателями фармакокинетики хорошо известны препараты с контролируемым высвобождением действующих веществ (терапевтические системы – ТС). ТС – это дозированная лекарственная форма, специальная конструкция которой обеспечивает постоянную подачу лекарственного вещества в организм в течение заданного периода времени.

ТС в сравнении с другими лекарственными формами отличаются более высокими фармакокинетическими и фармакодинамическими показателями (высокой биологической доступностью); экономичностью (в 100-1000 раз сокращается расход препаратов при сохранении терапевтического эффекта); низкой токсичностью, отсутствием побочных действий [13].

ТС классифицируют по различным признакам (рис. 1).

Вне зависимости от способа, места введения и других признаков конструкция ТС имеет существенное значение для обеспечения терапевтического действия лекарственных веществ, входящих в ее состав. Как видно из приведенной классификации, в конструктивном отношении преобладают матричные и резервуарные ТС.

Матричные ТС бывают неразрушаемыми и биodeградирующими (разрушаемыми) в организме. В первом случае система представляет собой раствор или суспензию лекарственных веществ в полимере. В качестве полимера используют силиконовый каучук, полиметилметакрилат, сополимер этилена и винилового спирта и др. Системы такого типа изготавливают в виде шаров, стержней и т.д., которые вводят в полости тела или имплантируют под кожу, а по окончании лечения, в основном, удаляют хирургическим путем.

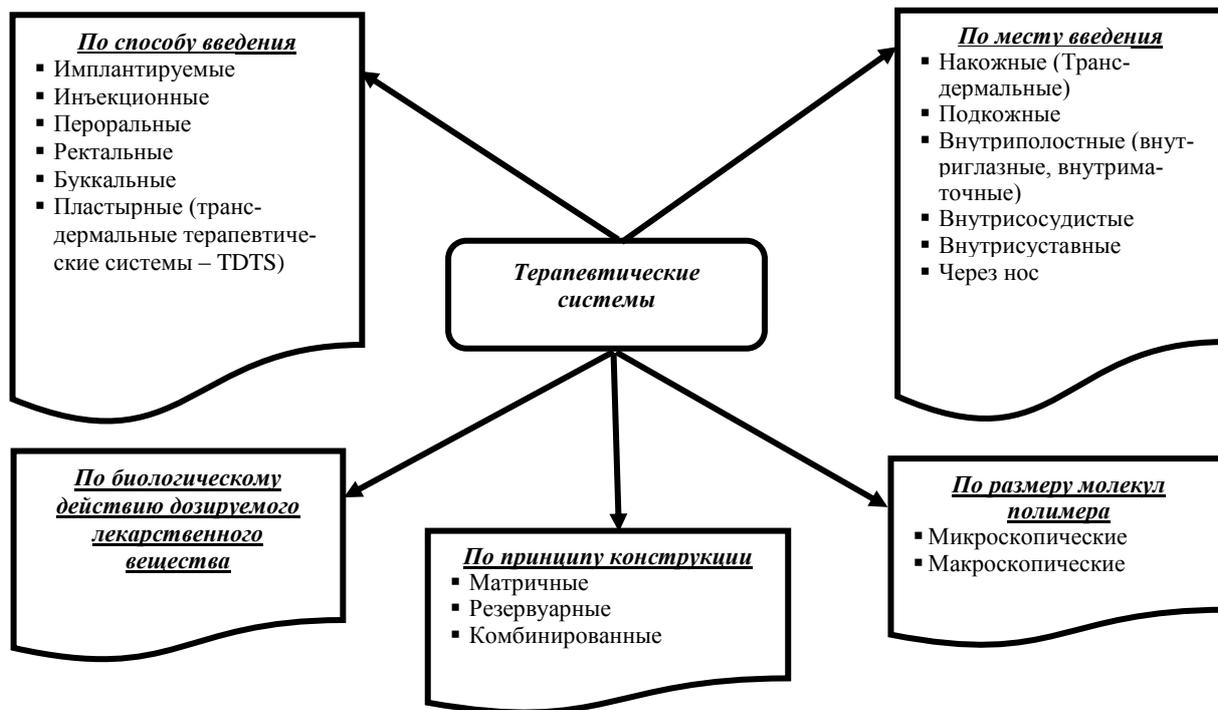


Рис. 1. Классификация терапевтических систем

Учитывая необходимость хирургического вмешательства в конце лечения, более удобными считают матричные системы на основе биодegradурующих (биодеструктурирующих) полимеров, особенно для имплантируемых и инъекционных систем. Такие биосовместимые ТС при контакте с жидкостями организма постепенно переходят в растворенное состояние. Причем, растворение может быть чисто физическим, если система является биорастворимой, или может наблюдаться биодеструкция, которая происходит либо в массе полимера, либо на поверхности системы (в данном случае говорят о биоэрозии).

Создание ТС на основе биодеструктурирующих полимеров очень перспективно для различных групп биологически активных веществ (БАВ) – контрацептивов, противоопухолевых антибиотиков, анестетиков, инсулина, никотина, антагонистов наркотиков, алкоголя и др. [16].

В резервуарных (или мембранных) системах лекарственное вещество покрыто полимерной мембраной и находится в специальном резервуаре (ядре). Примером таких систем могут служить ТС “Oros”, “Progestasert”, “Biograviplan”, “Сальтос”, “Дюрогезик” и др.

Комбинированные системы сочетают оба вышеперечисленных типа, т.е. представляет собой матрицу, покрытую полимерной мембраной.

Особого внимания среди ТС заслуживают трансдермальные терапевтические системы (ТТС), предложенные в середине семидесятых годов XX в. А. Дзаффарони. Он разработал и запатентовал ТТС с нитроглицерином, скополамином и рядом других лекарственных веществ. С тех пор ТТС имеют значительный коммерческий успех, так как позволяют проводить длительную и непрерывную трансдермальную лекарственную терапию с минимальными побочными эффектами. По сути дела ТТС представляют собой портативный сухой функциональный аналог инфузионной капельницы. Они сочетают в себе удобство применения пластыря и эффективность капельницы, не требуя иммобилизации больного и участия медицинского персонала [1, 3].

ТТС имеют вид многослойного адгезионного пластыря. Множество конструкций ТТС сводятся, в основном, к двум типам. В первом из них запас ЛВ находится в резервуаре, который со стороны, обращенной к коже, имеет стенку в виде полупроницаемой полимерной мембраны с нанесенный на нее извнеслоем адгезива для крепления ТТС на коже (рис. 2).

Мембрана ограничивает поток лекарственного вещества, выходящего из резервуара за счет диффузии. Это делает скорость подачи лекарственного вещества на кожу постоянной за счет того, что в резервуаре оно находится в виде суспензии (обычно в вазелиновом или силиконовом масле) над насыщенным раствором. По мере выхода лекарственного вещества из резервуара растворяются новые его порции и концентрация, которая определяет скорость подачи лекарственного вещества на кожу, не меняется. Такое устройство ТТС целесообразно в тех случаях, когда скорость проникновения лекарственного вещества через кожу больше, чем необходимая скорость его подачи в системный кровоток (например, для стероидных гормонов или анальгетика фентанила).

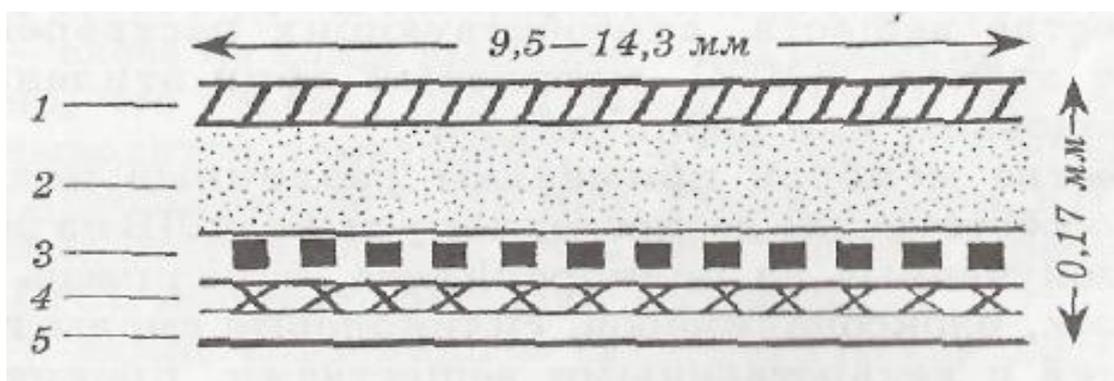


Рис. 2. Конструкция ТТС резервуарного типа: 1 - покрывающая мембрана; 2 - резервуар с лекарственным веществом; 3 - полимерная мембрана, контролирующая скорость высвобождения лекарственного средства; 4 - контактный адгезивный слой; 5 - предохранительная пленка

Однако в большинстве случаев ситуация обратная, и скорость подачи лекарственного вещества через кожу необходимо не ограничивать, а увеличивать. Это достигается как увеличением площади апплицируемой ТТС (что возможно только в определенных пределах, обычно до 50 см^2), либо применением временных усилителей проницаемости кожи (УПК), которые должны быть приемлемы с токсикологической точки зрения и требуют для разрешения к применению дорогостоящих исследований, сравнимых с исследованиями новых лекарственных веществ. Поэтому сейчас наиболее распространен другой тип ТТС – матричные, в которых скорость подачи лекарственных веществ ограничивается проницаемостью кожи пациента [14].

Матричные ТТС значительно проще резервуарных и состоят из внешней покровной пленки, полимерной матрицы, содержащей лекарственное вещество и, если необходимо, УПК, а также адгезива, который служит для крепления ТТС к коже [4].

Часто матрица сама по себе является адгезивом. Этот тип ТТС называется "лекарство в адгезиве" (drug-in-adhesive), и большинство современных ТТС устроены именно так. Преимуществами таких ТТС являются простота конструкции и, следовательно, производства; неизменность по длине и ширине, позволяющая резать стандартную ТТС на куски необходимого размера и, учитывая, что количество подаваемого в единицу времени лекарственного вещества зависит от площади аппликации, индивидуализировать лекарственную терапию для каждого больного; возможность регулирования скорости поступления ЛВ в организм в зависимости от свойств и состояния кожи пациента и потребности в нем.

К основным фармакотерапевтическим группам лекарственных средств, используемых в ТТС относятся [14]:

- антиангинальные (нитроглицерин, динитросорбид) для профилактики приступов стенокардии;
- гормональные (эстрогены, прогестагены) для купирования климактерического синдрома;
- средства, помогающие отвыкнуть от курения (содержат никотин);
- β -адреноблокаторы (например, пропранолол), используемые как антигипертензионные и антиаритмические препараты;
- стимуляторы β – адренорецепторов, такие как антиастматические средства (альбутерол, сальбутамол и др.);
- блокаторы кальциевых каналов (например, амлодипин) для длительного лечения гипертонии;
- α -адреноблокаторы (например, клонидин) для той же цели;
- нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, диклофенак, кетопрофен и др.) для купирования болевого синдрома и противовоспалительной терапии заболеваний опорно-двигательной системы, а также закрытых травм;
- наркотические анальгетики (например, фентанил) для купирования послеоперационного болевого синдрома и болей в терминальной стадии рака.

Наряду с созданием современных лекарственных средств с улучшенными фармакокинетическими параметрами на сегодняшний день не менее актуальной является разработка лекарственных форм с направленной доставкой лекарственных веществ. И в этой связи особенно актуальным представляется использование наночастиц для целей направленного транспорта лекарственных веществ непосредственно в орган, ткань или клетку-мишень [8].

Природа и свойства наночастиц достаточно многообразны. Но наиболее хорошо изученными на сегодняшний день представителями наночастиц являются липосомы.

Липосомы (греч. *lipos* – жир и *soma* – тело) – это искусственно получаемые, замкнутые сферические частицы, образованные бимолекулярными липидными (липоидными) слоями, в пространстве между которыми содержится среда формирования.

Благодаря особенностям структуры липосомы могут использоваться для доставки как гидрофильных (заключенные в водное подоболочное пространство), так и гидрофобных (заключенных непосредственно в липидные бислои) лекарственных веществ. Размер липосом может быть от нескольких десятков до нескольких сотен нанометров, а иногда до 1 и более микрометров. В зависимости от структуры различают двуслойные (моноламелярные) и много-слойные (мультиламелярные) липосомы (рис. 3).

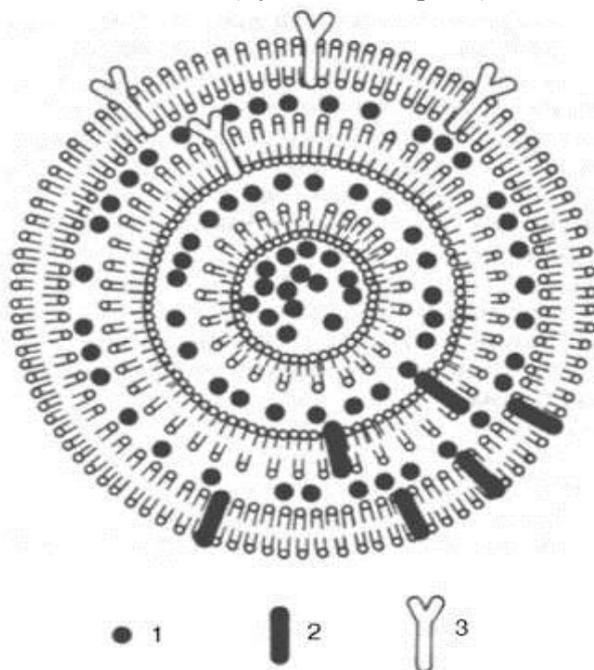


Рис. 3. Модель многослойной липосомы с инкапсулированными водо- и жирорастворимыми веществами
1 - молекулы, растворимые в водном слое; 2 - молекулы, растворимые в липидном слое; 3 - молекулы, растворимые в водном слое с гидрофобными радикалами, проникающими в липидный слой

Первые состоят из двойного слоя фосфолипидов с водной фазой внутри и имеют размер порядка нескольких сотен нм – 200-300 нм. Вторые образованы несколькими концентрическими бислоями фосфолипидов с внутренней полостью, заполненной водными растворами лекарственных веществ. Размер их может достигать нескольких сотен нм и даже до 1 мкм.

Вводят липосомы в организм внутривенно, внутривентриально, подкожно, перорально, интратрахеально, внутрисуставно, наочно. Липосомы, будучи гидрофобными системами, способны взаимодействовать с цитоплазматической мембраной и мембранами внутриклеточных структур и в результате этого процесса либо проникают в клетки в интактном виде, либо обеспечивают доставку содержимого липосомы внутрь клетки путем диффузии. Возможен механизм эндоцитоза липосом с последующим разрушением ферментами лизосом.

Использование лекарственных средств в форме липосом существенно расширяет возможности фармакотерапии [5]. В частности, применение липосом позволяет осуществить пероральное введение инсулина для лечения сахарного диабета, гепарина – в целях антикоагулянтной терапии и др.

Показано повышение эффективности противовоспалительных препаратов при внутрисуставном введении липосом.

Активный захват липосом макрофагами и возможность обеспечения внутриклеточной доставки лекарственных веществ является предпосылкой для применения липосом в терапии инфекционных заболеваний. При этом липосомы не только обеспечивают локализацию инфекционного агента, но и стимулируют иммунную систему.

В этой связи интерес представляет разработка липосомальных вакцин. Установлено, что в случае использования липосомальных вакцин иммунный ответ усиливается. Связано это с тем, что антитела, ассоциированные с липосомами (иммунолипосомы), попадают непосредственно в антиген-представляющие клетки.

Созданы липосомы с различными ферментными препаратами – глюкооксидазой, пероксидазой, цитохромоксидазой, гексокиназой и др. Так, включенная в липосомы глюкоцереброзидаза оказалась исключительно эффективной для лечения болезни Гоше. Данная патология связана с нарушением метаболизма глюкоцереброзидов, которые накапливаются в печени, клетках ретикулоэндотелиальной системы в результате дефицита соответствующего лизосомального фермента – глюкоцереброзидазы. Лечение нативным ферментом неэффективно, т.к. последний не может проникнуть внутрь клетки и попасть в лизосомы. В то же время, липо-

сомы с включенным ферментом, проникая внутрь клетки, дают ярко выраженный положительный эффект, в частности, уменьшение размеров печени [9].

Применение липосом при введении хелатных веществ, используемых при отравлении тяжелыми металлами, повысило эффективность антидототерапии. Хелатные вещества – этилен-диаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и диэтилентриамин-пентауксусная кислота (ДТПА) – широко использовались для связывания металлов в тканях вследствие образования стабильных комплексов. Однако ограниченная проницаемость клеточной мембраны для них приводила к накоплению этих комплексов в печени, что вызывало патологические изменения или даже образование опухолей. Поэтому практическое использование хелатных агентов в терапии отравлений тяжелыми металлами было ограниченным. При внутривенном введении инкапсулированной в липосомы ЭДТА происходит весьма быстрое выведение тяжелых металлов из организма, причем резко уменьшается концентрация металла в печени и в скелете (например, стронция).

Следует отметить, что независимо от способа введения, от фосфолипидного состава оболочки, размера и заряда, липосомы поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), находящимися в печени и селезенке. Таким образом, транспорт лекарственных веществ с помощью липосом оказывается особенно перспективным для лечения заболеваний РЭС, в первую очередь, связанных с поражением печеночной ткани и селезенки (как, например, применение липосомальных форм глицирризиновой кислоты) [5].

В то же время, если требуется осуществить доставку содержимого липосомы в другие органы и ткани или просто обеспечить длительную циркуляцию липосом в кровотоке, то создают защищенные от преждевременного поглощения печенью липосомы. Для этой цели поверхность липосом покрывается веществами, предохраняющими их от взаимодействия с клетками, формируют липосомы из аналогов фосфолипидов, не подвергающихся расщеплению ферментами типа фосфолипидацилгидролаз или фосфолипидацилтрансфераз.

Например, поверхность липосом модифицируется полимерами с гибкой гидрофильной цепью, в частности, полиэтиленгликолями (ПЭГ). Для этого используются специальные модифицированные фосфолипиды, например, фосфатидилэтаноламин, конъюгированный с ПЭГ (рис. 4). В результате подобной модификации белки (опсоины) не могут добраться до поверхности “стерически стабилизированных” липосом, в мембранной области которых гибкие молекулы ПЭГ создают избыточное осмотическое давление. Пегелированные липосомы становятся “невидимыми” для РЭС (отсюда и название – “stealth liposomes”) [6, 16].

Для повышения избирательности направленного транспорта лекарственных веществ с помощью липосом (как и других наночастиц) к их поверхности присоединяются моноклональные антитела, различные молекулы – посредники, обладающие сродством к пораженному органу, например молекулы гликопротеинов, которые впоследствии активно связываются с рецепторами гепатоцитов, щитовидной железы, половых желез, лейкоцитов, ретикулоцитов, фибробластов. В частности, в качестве молекул-посредников, обладающих сродством и к поверхности наночастицы и к пораженному органу, в институте экспериментальной кардиологии ВКНЦ АМН СССР предложили использовать природный гликопротеин – авидин, что повысило эффективность направленного транспорта на 30-50% в сравнении с использованием для этой цели антител [9].

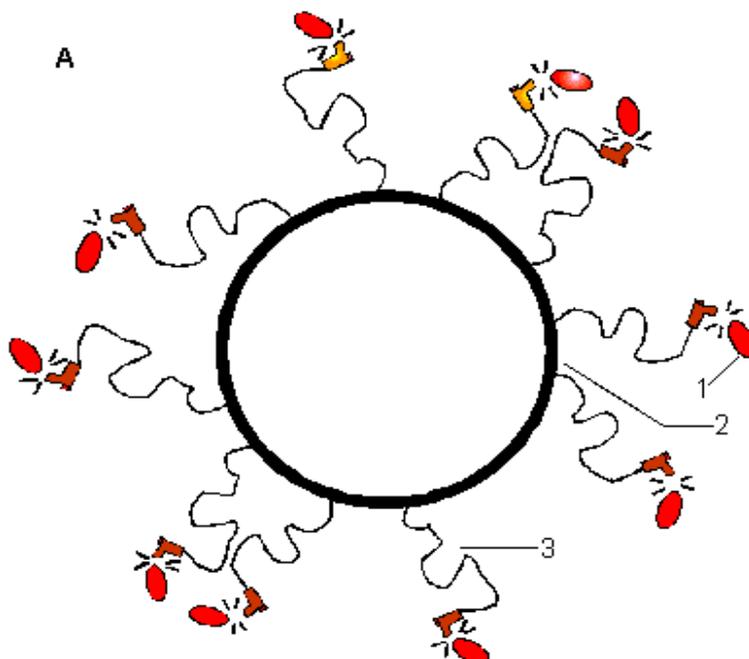


Рис. 4. Стерически стабилизированные липосомы (Stealth liposomes)

Эффективность доставки в печень противоопухолевых лекарственных веществ, включенных в наночастицы или липосомы, может быть повышена путем покрытия последних галактолипидами, орозомукоидом, лактозилцерамидом, характеризующимися сродством к галактозным рецепторам печени.

Чрезвычайно перспективным является применение липосом в онкологии [6, 10]. Показано, что липосомы с адсорбированными на их поверхности неспецифическими иммуноглобулинами классов М, более интенсивно и избирательно захватываются лейкоцитарными клетками.

Введение в организм актиномина Д в форме липосом повышает эффективность противоопухолевой терапии последнего по сравнению с введением неинкапсулированной формы актиномина Д. Как известно, актиномин Д активный ингибитор роста опухолей, обладает токсичным действием на все делящиеся клетки организма. Введение липосом с этим веществом привело к значительному (в 2-3 раза) снижению его токсичности и пролонгированию действия.

С точки зрения создания противоопухолевых препаратов важным является то, что если создать наночастицы, в т.ч. и липосомы, размером больше пор капилляров, то при внутривенном введении они будут плохо проникать в органы и ткани и, соответственно, будет резко снижаться токсическое действие активных компонентов, в особенности противоопухолевых химиотерапевтических средств. С другой стороны, это свойство может служить основой для направленной доставки химиотерапевтических препаратов в солидные опухоли и очаги воспаления, так как капилляры, снабжающие эти области кровью, как правило, сильно перфорированы (явление пассивного нацеливания) [12].

Следовательно, существует две причины, вследствие которых липосомальные препараты антиканцерогенных субстанций очень эффективны: уменьшение токсичности и пассивное нацеливание.

Проведенный краткий обзор современных достижений в разработке и применении инновационных лекарственных средств позволяет сделать вывод, что научные исследования в этой области носят достаточно разнообразный и динамичный характер. Не вызывает сомнения тот факт, что последующий прогресс в лечении целого ряда заболеваний, в том числе и в первую очередь тяжелых патологий, будет связан с применением инновационных препаратов как лекарственных средств с доказанной эффективностью и безопасностью, улучшенными фармакокинетическими характеристиками, способностью направленного транспорта действующих веществ.

Литература:

1. Азимова Н.А., Миралимов М.М. Высвобождение никотиновой кислоты из накожной терапевтической системы // Химико-фармацевт. журн. 2001. Т. 35, №2. С. 49.
2. Белоусов Ю.Б. Инновационные лекарственные препараты в реальной клинической практике // Поликлиника. 2007. №2. С. 66-70.
3. Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С. Трансдермальные терапевтические системы с индометацином // Химико-фармацевт. журн. 2001. Т.35, №10. С. 51-52.
4. Влияние усилителей проницаемости кожи на трансдермальное введение феназепама in vitro / И.А. Кравченко [и др.] // Там же. 2003. Т. 37, №7. С. 31-35.
5. Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. Харьков: Каравелла, 2001. 143 с.
6. Инкапсулирование доксорубицина в липосомы, содержащие фосфатидилэтаноламин. I. Физико-химическая характеристика и противоопухолевая активность «твердых» липосом / С. В. Бабицкая [и др.] // Химико-фармацевт. журн. 2006. Т. 40, №2. С. 37-39.
7. Ишмухаметов А. Инновационные лекарственные препараты: перспективы терапии тяжелых заболеваний // Ремедиум. 2011. №5. С. 8-12.
8. Каплун А.П. Нанотехнологии – фармацевтика будущего // Нанотехнологии и охрана здоровья. 2003. №3(1). С. 22-27.
9. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ / А.П. Каплун [и др.] // Вопросы медицинской химии. 1999. №4(1). С. 3-12.
10. Липосомальные формы цитостатиков в онкологии / Ю.М. Краснопольский [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. 1998. №5. С. 35-40.
11. Кукес В.Г. Клинико-фармакологические подходы к повышению качества доклинических и клинических исследований новых лекарственных средств // Ведомости НЦ ЭСМП. 2006. №1. С. 7-10.
12. Оборотова М.А. Липосомальные лекарственные формы противоопухолевых препаратов (обзор) // Химико-фармацевт. журн. 2001. №4. С. 32-38.
13. Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. Харьков: Рирег, 1996. С. 286-295.
14. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (обзор) / А.Е. Васильев [и др.] // Химико-фармацевт. журн. 2001. Т. 35, №11. С. 29-35.
15. Шилов Г.Н., Хоменко А.И., Евстигнеев В.В. Основы разработки новых лекарственных средств // Медицинские новости. 2009. №2. С. 23-28.
16. Штильман М.И. Полимеры в лекарственных системах (краткий обзор) // Биофармацевтический журнал. 2009. Т. 1, №2. С. 5-14.

References:

1. Azimova N.A. *The release of nicotinic acid from dermal therapeutic system* // *Chem. - Pharmacy journal.* - 2001. - V.35, № 2. - P. 49.
2. Belousov Y.B. *Innovative drugs in clinical practice* // *Policlinic.*-2007. - № 2.- P.66-70.
3. Vasiliev A.E. *Transdermal therapeutic systems with indomethacin* // *Chem. – Pharmacy journal.* -2001.- v.35, № 10. - P. 51-52.
4. *Effect of permeation enhancers of the penetrability of skin on transdermal administration of phenazepam in vitro* / I.A. Kravchenko // *Chem. - Pharmacy journal.* - 2003. - V. 37, № 7 - P. 31-35.
5. Dudnichenko A.S., M. Krasnopol'sky Y.M., Shvets V.I. *Liposomal drugs in experiment and clinic.* Harkov: Caravel. - 2001, 143 p.
6. *Incapsulation of liposomes containing phosphatidylethanol. I. Physico-chemical characteristics and anti-tumor activity of "solid" liposomes* / S.V. Babitskaya // *Chem.-pharmacy journal.* - 2006. - V.40, № 2. - P.37-39.
7. Ishmukhametov A. *Innovative drugs: prospects for treatment of serious illnesses* // *Remedium.* - 2011. - № 5.- P.8-12.
8. Kaplun A.P. *Nanopharmacy - pharmaceuticals of the future* // *Nanotechnologies and health.* - 2003. - № 3 (1). - P.22-27.
9. *Liposomes and other nanoparticles as means of drug delivery*/ Kaplun A.P. // *Problems of Medical chemistry.* 1999. № 4 (1). P. 3 -12.
10. *Liposomal forms of cytostatics in oncology* / Krasnopol'sky Y.M. // *Herald of the Russian Academy of Medical Sciences.* - 1998. - № 5. - P. 35-40.
11. Kukes V.G. *Clinico-pharmacological approaches to improving the quality of preclinical and clinical studies of new drugs* // *Herald of SC ESMP.* -2006. - № 1.- P.7-10.
12. Oborotova M.A. *Liposomal formulations of anticancer drugs (review)* // *Chem. - Pharmacy journal.* - 2001. - № 4. - P. 32-38.
13. *Technology and standardization of drugs* / V.P. Georgievsky, F.A. Konev . Kharkov: Rireg, 1996. - P. 286-295.
14. *Transdermal therapeutic drug delivery systems (review)* / A.E. Vasiliev // *Chem. - Pharmacy journal.* 2001. Volume 35, № 11 - P. 29-35.
15. Shilov G.N., A.I. Khomenko, V. V. Evstigneev *Fundamentals of design of new drugs* // *Medical news.* 2009. № 2. P.23-28.
16. Stillman M.I. *Polymers in drug systems (overview)* // *Biopharmaceuticals journal.* 2009. - V.1, № 2.-P. 5-14.