

Становление и развитие биофармацевтической доктрины создания эффективных лекарственных средств

Н.Б. Демина, А.И. Бардаков, И.И. Краснюк

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),
Институт фармации им. А.П. Нелюбина,
Российская Федерация, 119571, Москва, пр-кт Вернадского 96, корп. 1

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демина Наталья Борисовна – профессор кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (926) 876-33-46. E-mail: demina_n_b@staff.sechenov.ru. *ORCID: 0000-0003-4307-8791*

Бардаков Александр Иванович – доцент кафедры фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (968) 928-68-50. E-mail: bardakov_a_i@staff.sechenov.ru. *ORCID: 0000-0002-4749-3231*

Краснюк Иван Иванович – заведующий кафедрой фармацевтической технологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт фармации им. А.П. Нелюбина, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (916) 697-49-34. E-mail: krasnyuki@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-7242-2988*

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены этапы становления и развития в России научного направления «Биофармация». Одним из основоположников биофармации была член-корреспондент Российской академии медицинских наук, профессор А.И. Тенцова. Под ее руководством во Всесоюзном научно-исследовательском институте фармации было начато изучение фармацевтических факторов, влияющих на эффективность лекарственных средств, определение биодоступности и биоэквивалентности, создана фармакопейная статья на тест Растворение, начаты разработки новых лекарственных форм на основе липосом, микрокапсул, твердых дисперсий. Биофармацевтические концепции в настоящее время являются признанными, они нашли свое применение в фармацевтической разработке, оценке качества и эффективности лекарственных препаратов.

В статье приведен обзор современных биофармацевтических исследований, проводимых в настоящее время в вузах и научных организациях Российской Федерации. Показан вклад российских ученых в развитие направлений биофармацевтической доктрины – создание лекарственных форм новейших поколений на основе нано- и микроносителей с пролонгированным, модифицированным высвобождением, направленного действия и др.; исследование фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов; методология проведения теста «Растворение» и др. Сегодня биофармация стала частью учебного процесса подготовки провизоров, а также одним из направлений научных исследований специалистов высшей квалификации, что отражено в паспортах научных специальностей. Биофармация, логически объединяя различные фармацевтические направления в пользу пациента, стала основополагающей в создании эффективных и безопасных лекарственных средств.

Ключевые слова: биофармация, лекарственные формы, фармацевтические факторы, тест «Растворение», технология лекарств, история фармации.

Для цитирования: Демина Н.Б., Бардаков А.И., Краснюк И.И. Становление и развитие биофармацевтической доктрины создания эффективных лекарственных средств. Фармация, 2022; 71 (7): 5–10. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-07-01>

FORMATION AND DEVELOPMENT OF THE BIOPHARMACEUTICAL DOCTRINE OF CREATING EFFECTIVE MEDICINES

N.B. Demina, A.I. Bardakov, I.I. Krasniuk

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), A.P. Nelyubin Institute of pharmacy, Vernadsky avenue 96, building 1, Moscow, 119571, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Demina Natalia Borisovna – Professor of the Department of Pharmaceutical Technology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), A.P. Nelyubin Institute of pharmacy, PhD. Tel.: +7 (926) 876-33-46. E-mail: demina_n_b@staff.sechenov.ru. *ORCID: 0000-0003-4307-8791*

Bardakov Alexander Ivanovich – Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), A.P. Nelyubin Institute of pharmacy, PhD. Tel.: +7 (968) 928-68-50. E-mail: bardakov_a_i@staff.sechenov.ru. *ORCID: 0000-0002-4749-3231*

Krasnyuk Ivan Ivanovich – Head of the Department of Pharmaceutical Technology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), A.P. Nelyubin Institute of pharmacy, PhD. Tel.: +7 (916) 697-49-34. E-mail: krasnyuki@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-7242-2988*

SUMMARY

The article considers the stages of formation and development of Biopharmacy as a scientific direction in Russia. One of the founders of biopharmacy was Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor A.I. Tentsova. Under her leadership, the All-Union Scientific Research Institute of Pharmacy began studying pharmaceutical factors that affect the effectiveness of drugs, determining bioavailability and bioequivalence, created a pharmacopeial monograph for the Dissolution test, and began developing new dosage forms based on liposomes, microcapsules, solid dispersions. Biopharmaceutical concepts are now well recognized and they have found their application in pharmaceutical development, quality assessment and drug efficacy.

The article provides an overview of modern biopharmaceutical research currently being carried out in universities and scientific organizations of the Russian Federation. The contribution of Russian scientists to the development of areas of biopharmaceutical doctrine is: the creation of dosage forms of the latest generations based on nano- and microcarriers, with prolonged, modified release, targeted action, etc.; study of pharmacokinetics and bioequivalence of drugs; methodology for conducting the Dissolution test, etc.

Today, biopharmacy has become part of the educational process of preparing pharmacists, as well as one of the areas of scientific research for highly qualified specialists, which is reflected in the passports of scientific specialties. Biopharmacy, logically combining various pharmaceutical areas in favor of the patient, has become fundamental in the creation of effective and safe medicines.

Key words: biopharmacy, dosage forms, pharmaceutical factors, dissolution test, drug technology, history of pharmacy.

For citation: Demina N.B., Bardakov A.I., Krasnyuk I.I. Formation and development of the biopharmaceutical doctrine of creating effective medicines. *Pharmacy*, 2022; 71 (7): 5–10. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-07-01>



21 ноября 2022 г.

**исполняется 100 лет со дня рождения
члена-корреспондента РАН, профессора
Антонины Ивановны Тенцовой**

Профессор А.И. Тенцова, являясь одним из основателей научного направления – биофармация – внесла большой вклад в развитие фармации в нашей стране. Теоретические и экспериментальные исследования в этой области позволили установить фармацевтические факторы, влияющие на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов, обосновать необходимость определения биодоступности и биоэквивалентности лекарственных препаратов, разработать дизайн новых лекарственных форм, креативные технологии для их создания и тестирования.

Родилась Антонина Ивановна в городе Вильчуг Ивановской области. В 1950 г. окончила Московский фармацевтический институт. С 1950 по 1956 г. работала в аппарате Министерства здравоохранения СССР. Профессиональная деятельность Антонины Ивановны в течение десятилетий связана с Первым Московским медицинским институтом им. И.М. Сеченова (ныне – Сеченовский Университет), где она обучалась в аспирантуре, в 1963 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, в 1971 г. – доктора фармацевтических наук по специальности «Технология лекарств». Работая на кафедре технологии лекарственных форм и галено-

вых препаратов фармацевтического факультета, Антонина Ивановна прошла путь от ассистента до заведующего кафедрой, которую возглавляла в течение 20 лет.

Антонина Ивановна в течение ряда лет была заместителем председателя Фармакопейного комитета РФ, возглавляла Центральную проблемную учебно-методическую комиссию по технологии лекарств Минздрава СССР. В 1975 г. А.И. Тенцовой первой в фармации было присвоено звание члена-корреспондента РАМН по отделению медико-биологических наук, по специальности «Биофармация», она стала членом проблемной комиссии «Фармация» РАМН.

Большое значение для фармацевтической науки и практики того времени имели работы, посвященные научной разработке технологии лекарственных форм, в том числе проблемам коррегирования, стабилизации, лекарственных препаратов для детей и гериатрических пациентов: «Современные аспекты исследования и производства мазей» (1980), «Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств» (1974), «Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике» (1974). Известны работы А.И. Тенцовой в области организации лекарственного обеспечения населения: «Основы научной организации труда в аптеках» (1980), «Справочник фармацевта» (1973), «Фармация в СССР» (1973).

Профессор А.И. Тенцова успешно представляла отечественную науку за рубежом, участвуя в международных конгрессах, симпозиумах. Имеет правительственные награды – 3 ордена Трудового Красного Знамени, орден Дружбы народов и медали.

С 1965 по 1985 г. А.И. Тенцова – директор Центрального аптечного НИИ (в 1976 г. переименован во Всесоюзный НИИ Фармации МЗ СССР – ВНИИФ). Под руководством профессора А.И. Тенцовой в Институте Фармации МЗ СССР создана лаборатория биофармации, которой в разное время руководили А.И. Тенцова и Г.С. Киселева. Результаты исследований ВНИИФ стали основополагающими в дальнейшем при разработке новых лекарственных средств.

В лаборатории начались работы по изучению фармакокинетики и оценке биодоступности лекарственных средств (Г.С. Киселева, А.А. Литвин). Впервые в нашей стране исследуется скорость растворения лекарственных субстанций из лекарственных форм *in vitro* на аппарате «вращающаяся корзинка» фирмы «Эрвека», а позднее –

на приборе 545-АК-1 производства МНПО «Минмедбиоспецтехоборудование». Результаты этих исследований нашли свое отражение в диссертационных работах и публикациях сотрудников в сборниках научных трудов ВНИИФ «Актуальные вопросы биофармации», Всесоюзных съездов фармацевтов, и отраслевом журнале «Фармация» (А.И. Тенцова, Г.С. Киселева, А.И. Бардаков и др.) [1]. В результате разработана первая в нашей стране общая фармакопейная статья на тест «Растворение», утвержденная в 2000 г. (А.И. Тенцова, Г.С. Киселева, Л.К. Граковская, В.Л. Багирова).

В ВНИИФ изучалась биоэквивалентность зарубежных и отечественных лекарственных препаратов, полученные результаты оказались сопоставимы с результатами зарубежных исследований.

Биофармацевтическая концепция создания лекарственных форм стала новым направлением научных разработок. Биофармацевтические подходы стали использоваться в разработке традиционных лекарственных форм (Г.П. Грядунова, Л.М. Козлова, И.А. Девяткина и др.) и создании новых лекарственных форм с оригинальным дизайном и улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

Под руководством А.И. Тенцовой в СССР впервые были начаты исследования по разработке липосомальных лекарственных форм и твердых дисперсий (Н.С. Ковалева, Г. Ладыгина). Научная школа по разработке микрокапсулированных лекарственных средств была организована на кафедре технологии готовых лекарственных средств Первого Московского медицинского института, которой руководила профессор А.И. Тенцова. Проведенные исследования стали основой для докторской диссертации ученика Антонины Ивановны – В.Я. Лебедеенко. Дальнейшее развитие технологии микрокапсулирования получили в работах Н.Б. Деминой, защитившей в 1984 г. кандидатскую диссертацию на тему «Микрокапсулирование пищеварительных ферментов», руководителем которой была А.И. Тенцова, а также в трудах сотрудников кафедры А.И. Бардакова, С.А. Скаткова и др. Позднее в работах Н.Б. Деминой была показана активная роль полимерных вспомогательных веществ, как корректоров биофармацевтических характеристик различных лекарственных форм.

Основателями биофармацевтического научного направления как теоретической основы технологии лекарств в России, Украине и других бывших советских республиках, ныне – независимых государствах, справедливо считаются такие вы-

дающиеся ученые как А.И. Тенцова, П.Л. Сенов, Д.П. Сало, Я.И. Хаджай, И.С. Ажгихин. Биофармацевтические концепции, выдвинутые ими, в настоящее время являются признанными и нашли свое применение в фармацевтической разработке, оценке качества и эффективности лекарственных препаратов. Как и всякое истинное знание, они достигли в умах исследователей уровня понимания «А как же иначе!»

Биофармация сегодня. Одним из важных достижений биофармации было открытие роли фармацевтических факторов (вспомогательные вещества, вид лекарственной формы, пути введения, физико-химических свойств фармацевтических субстанций – растворимости, полиморфизма, кристалличности и др., технологические условия переработки) в обеспечении терапевтической эффективности лекарственных препаратов. Сегодня совершенно очевидно, что исследования влияния фармацевтических факторов заложены в основу Методических указаний по проведению фармацевтической разработки, принятых Международной конференцией по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для человека – ICH Q8 Pharmaceutical Development (Part I, Part II), они стали неотъемлемой частью этапов создания лекарственных препаратов. Более того, знания, полученные при изучении роли фармацевтических факторов, стали фундаментом для разработки различных дизайнов современных систем направленной доставки лекарственных веществ и лекарственных форм с различными типами и длительностью высвобождения, с заданными фармакокинетическими характеристиками, лекарственных форм, формирующихся *in situ* и др.

Обязательным в настоящее время являются исследования биодоступности и биоэквивалентности лекарственных препаратов различных фармакотерапевтических групп, ставшие объектами многочисленных научных исследований, в том числе диссертационных работ, выполняемых под руководством профессора Г.В. Раменской.

Биофармацевтические тесты, необходимость которых была обоснована биофармацевтическими исследованиями, в настоящее время являются неотъемлемой частью исследований и стандартизации лекарственных форм. Исследование сравнительной кинетики растворения с начала 2000 годов проводятся научным коллективом кафедры фармацевтической и токсикологической химии Сеченовского Университета, которой уже более 10 лет руководит профессор Г.В. Раменская

Под ее руководством аспирантами и сотрудниками кафедры выполнены также научные исследования, касающиеся процедуры биоэвивер для воспроизведенных препаратов [2]. И.Е. Шохиным (консультант проф. Г.В. Раменская), предложены методологические основы исследований эквивалентности в условиях *in vitro* и моделирования высвобождения лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте, под его редакцией подготовлено и издано практическое руководство по проведению теста «Растворение» в контроле качества и оценке эквивалентности лекарственных средств [3].

Оптимизации теста Растворение и изучению применения процедуры биоэвивер посвящены исследования, выполненные в Санкт-Петербургской химико-фармацевтическом университете под руководством профессора И.Е. Смеховой [4].

Биофармацевтическая классификационная система (БКС) не только обосновывает избирательный подход к оценке фармацевтической доступности и прогнозу биоэквивалентности лекарственных препаратов, но также дает направление для выбора лекарственной формы, обоснования ее рецептуры и дизайна. Растворимость и абсорбция, заложенные в основу БКС, являясь важнейшими свойствами фармацевтических субстанций, служат инструментами обоснования технологий получения эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

В настоящее время биофармацевтические исследования продолжают в Российской Федерации, в Белоруссии, Таджикистане, Узбекистане под руководством последователей школы А.И. Тенцовой, профессоров С.Н. Егоровой, Н.Б. Деминой, Н.Д. Бунятян, Р.И. Мустафина, Д.Р. Халифаева, и др.

Кафедра заводской технологии лекарственных форм 1 Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, возглавляемая Антониной Ивановной Тенцовой, уже в начале 80-х годов ввела в студенческий лабораторный практикум работу по изучению «фармацевтической доступности» – скорости растворения папаверина гидрохлорида из таблеток, полученных с использованием различных вспомогательных веществ (И.А. Девяткина, Н.Б. Демина, Т.В. Лебеденко). Биофармацевтические постулаты, в том числе касающиеся проведения теста «Растворение», впервые в СССР включены в учебники и методические пособия кафедры: «Актуальные проблемы биофармации» (Тенцова А.И., 1978), «Руководство к лабораторным занятиям» (Грядунова Г.П.

и др. 1986), учебник «Технологии лекарственных форм» (т. 2, 1991, под ред. Л.А. Ивановой).

С 2010 г. кафедрой (ныне – кафедра фармацевтической технологии Института Фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета) руководит профессор Краснюк И.И., автор учебников и пособий по фармацевтической технологии, более 200 учебно-методических и научных работ, 15 патентов на изобретение. На кафедре ведутся разработки лекарственных форм с улучшенными биофармацевтическими характеристиками, что достигается с помощью современных вспомогательных веществ и технологий. Исследования мукоадгезивных свойств полимерных вспомогательных веществ и лекарственных форм, реологические параметры вязко-пластичных систем, лекарственные формы *in situ*, способы повышения растворимости фармацевтических субстанций с целью повышения низкой биодоступности твердых лекарственных форм и др. технологические аспекты стали направлениями научных исследований сотрудников кафедры: профессора Н.Б. Деминой, доцентов М.Н. Ануровой, Е.О. Бахрушиной, Ж.М. Козловой, Н.Л. Соловьевой и др.

Созданию лекарственных препаратов на основе твердых дисперсий посвящены исследования, выполняемые под руководством заведующего кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии Сеченовского Университета профессора И.И. Краснюка (мл.), защитившего в 2010 г. диссертацию на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук на тему: «Повышение биодоступности твердых лекарственных форм с применением твердых дисперсий».

В НИИ фармакологии РАМН им. Закусова под руководством профессора К.В. Алексева ведутся исследования фармакокинетики и биодоступности в создании новых оригинальных лекарственных средств различной структуры и их оптимальных лекарственных форм. К.В. Алексеев, автор более 25 патентов на изобретения в области фармацевтики и более 10 монографий, в течение ряда лет являлся заведующим лаборатории технологии готовых лекарственных форм, основными направлениями исследований которой были инъекционные и твердые лекарственные формы, в том числе с модифицированным, пролонгированным высвобождением, имплантаты [5].

С начала 90-х годов XX в. активные работы по созданию липосомальных форм известных и новых противоопухолевых препаратов проводятся в лаборатории разработки лекарственных

форм ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, которую возглавляла доктор фармацевтических наук, профессор Н.А. Оборотова. Основными целями проводимых исследований являются солиubilизация не растворимых в воде активных субстанций для увеличения их биодоступности, улучшение фармакокинетических свойств и блокировка механизмов множественной лекарственной устойчивости противоопухолевых лекарственных веществ. В результате были получены инъекционные липосомальные лекарственные формы алкилирующих средств – сарколизина, лизомустина, цифелина, аранозы; антибиотиков – доксорубицина, митоксантрона; гормоноцитостатиков – тестифенона, кортифена, цитэстрола ацетата, цифетрилина; фотосенсибилизаторов – тиосенса, фотосенса, фотодитазина, борхлорина; таргетных препаратов – производных индолокарбазола и др.

Разработкой новейших лекарственных форм с контролируемыми параметрами высвобождения активной субстанции на основе современных вспомогательных веществ – интерполимерных и интерполиэлектролитных комплексов активно работает научная школа под руководством Р.И. Мустафина – директора Института Фармации Казанского государственного медицинского университета Р.И. Мустафин под руководством профессора А.И. Тенцовой и профессора В.А. Кеменов в 1991 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Создание и исследование пролонгированных лекарственных форм на основе интерполимерных комплексов» и в настоящее время активно развивает исследования возможностей применения полимерных вспомогательных веществ при создании новых поколений – наноструктурированных лекарственных форм, предназначенных для различных способов введения в организм [6].

Оригинальные публикации российских ученых, посвященные современным научным исследованиям биофармацевтических аспектов фармацевтической технологии самых различных лекарственных форм и преподаванию основ биофармации в фармацевтических вузах собраны в издании [7].

Принимая во внимание многогранность биофармацевтических аспектов лекарственных препаратов обучение основам биофармации стало неотъемлемой частью учебного процесса на кафедре фармацевтической технологии Института Фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета. Студенты не только теоретически, но и экс-

периментально в лабораториях изучают влияние размеров частиц, типа основ мягких лекарственных форм, вспомогательных веществ твердых лекарственных форм и вида самой лекарственной формы на высвобождение активных веществ. Сотрудниками кафедры фармацевтической технологии И.И. Краснюком, Н.Б. Деминой, М.Н. Ануровой, Н.Л. Соловьевой в 2019 г. издано учебное пособие «Биофармация, или основы фармацевтической разработки, производства и обоснования дизайна лекарственных форм», в которой подробно рассмотрены биофармацевтические основы разработки эффективных и безопасных лекарственных препаратов и их биофармацевтической стандартизации.

В 2022 г. коллективом авторов И.И. Краснюком, Н.Б. Деминой, М.Н. Ануровой, Е.О. Бахрушиной издан учебник «Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств» в двух томах, предназначенный для студентов фармацевтических вузов, факультетов и отделений. В учебнике приведены современные принципы организации фармацевтического производства, даны основы биофармации, рассмотрены теоретические принципы технологии традиционных и ряда новейших готовых лекарственных форм, в том числе приведена номенклатура и свойства вспомогательных ингредиентов, их функции, примеры принципиальных схем разных видов оборудования, фармакопейные и технологические показатели качества лекарственных форм и полупродуктов.

Ежегодно на кафедрах института фармации им. А.П. Нелюбина готовятся специалисты высшей квалификации – кандидаты и доктора фармацевтических наук. Биофармацевтические аспекты создания и оценки лекарственных препаратов стали обязательной частью научных исследований дипломников, аспирантов и соискателей отражены в паспортах научных специальностей 3.4.1. «Промышленная фармация и технология получения лекарств», 3.4.2. «Фармацевтическая химия и фармакогнозия».

Таким образом, биофармацевтическая доктрина, одним из основателей которой в нашей стране является А.И. Тенцова, послужив толчком развития исследований в различных областях создания и оценки лекарственных препаратов, продолжает и сегодня, спустя шесть десятилетий,

приносить богатые плоды, логически объединяя различные фармацевтические направления и дисциплины в пользу пациента.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Тенцова А.И., Киселева Г.С., Бардаков А.И. Условия высвобождения ацетилсалициловой кислоты. Фармация. 1985; 3: 29–31 [Tentsova A.I., Kiseleva G.S., Bardakov A.I.. Release conditions for acetylsalicylic acid. Farmatsiya. 1985; 3: 29–31 (in Russian)].
2. Uvarova N.E., Eremenko N.N., Ramenskaya G.V., Goryachev D.V. Planning and Evaluation of Bioequivalence of Drugs with nonlinear Pharmacokinetics. Pharmaceutical Chemistry J. 2021; 55 (1): 1–5. DOI: 10.1007/s11094-021-02361-9
3. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств (под ред. Шохина И.Е.). М.: изд-во Перо, 2015; 320. [Test "Dissolution" in the development and registration of medicines (pod red. Shokhina I.Ye.). M.: izd-vo Pero, 2015; 320 (in Russian)].
4. Смехова И.Е., Ладутько Ю.М., Товскес А.Н. Процедура «биовейвер» в нормативных документах разных стран. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015; 3 (12): 124–34. [Smekhova I.Ye., Ladut'ko YU.M., Tovskes A.N. Procedure "biowaiver" in the regulatory documents of different countries. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. 2015; 3 (12): 124–34 (in Russian)].
5. Блынская Е.В., Алексеев К.В. Методологические аспекты фармацевтической разработки инновационных лекарственных препаратов. М.: изд-во: типография «Миттель Пресс», 2020; 268. [Blynskaya Ye.V., Alekseyev K.V. Metodologicheskiye aspekty farmatsevticheskoy razrabotki innovatsionnykh lekarstvennykh preparatov. M.: izd-vo: tipografiya «Mittel' Press», 2020; 268 (in Russian)].
6. Porfiryeva N.N., Salakhov I.A., Moustafine R.I., Khutoryanskiy V.V. Semina I.I. Mucoadhesive and Mucus-Penetrating Interpolyelectrolyte Complexes for Nose-to-brain Drug Delivery. Nanomedicine Nanotechnology, Biology and Medicine 2021; art. 102432. DOI: 10.1016/j.nano.2021.102432
7. Тенцова А.И. Эпоха в Фармации» (под ред. Бунятян Н.Д. и др.). М.: изд. «Перо», 2014; 152. [Tentsova A.I. Epokha v Farmatsii» (pod red. Bunyatyan N.D. i dr.). M.: izd. «Pero», 2014; 152 (in Russian)].

Поступила 17 октября 2022 г.

Received 17 October 2022

Принята к публикации 19 октября 2022 г.

Accepted 19 October 2022