

Теоретическая и практическая разработка состава интраназальных лекарственных форм с действующим компонентом экстракта гинкго билоба

Е.В. Ковтун¹, Э.Ф. Степанова¹, А.В. Погребняк¹,
Т.Н. Глижова², Л.В. Погребняк¹, Д.О. Боков³

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Российская Федерация, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11;

²Северо-Кавказский федеральный университет, Российская Федерация, 355000, Ставрополь, ул. Пушкина д. 1, корп. 3;

³Институт фармации им. А.П. Нелюбина, Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, корп. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковтун Елена Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России. Тел.: +7 (962) 442-52-46. E-mail: elena.f.73@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3437-760X

Степанова Элеонора Федоровна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, доктор фармацевтических наук, профессор, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ России. Тел.: +7 (928) 919-83-35. E-mail: efstepanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4082-3330

Погребняк Людмила Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ России. Тел.: +7 (962) 411-54-82. E-mail: lyupin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3683-9196

Погребняк Андрей Владимирович – доктор химических наук, профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ России. Тел.: +7 (962) 446-13-85. E-mail: pspa2007@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6430-8018

Глижова Тамара Николаевна – кандидат фармацевтических наук, и.о. заведующего кафедрой фармации. ФГБОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет». Тел.: +7 (968) 268-58-80. E-mail: glizhova68@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4311-5636

Боков Дмитрий Олегович – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел.: +7 (925) 358-84-27. E-mail: bokov_d_o@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-2968-2466

РЕЗЮМЕ

Введение. Успешное применение средств растительного происхождения для лечения и профилактики ряда заболеваний не вызывает сомнений, что объясняется прежде всего их высокой биологической активностью. Отмечается выраженное действие комплекса веществ в сравнении с действием индивидуальной субстанции. Не составляют исключения и ноотропы, рынок которых является динамично растущим. Именно поэтому выбор объектов растительного происхождения, обладающих влиянием на мозговое кровообращение и состояние сосудов, представляется нам перспективным. Модели, сконструированные на базе экстракта гинкго билоба, в эту проблему вписываются, но необходим тщательный выбор лекарственной формы. Назальные лекарственные формы имеют ряд преимуществ, основными являются высокая биодоступность, возможность системного действия лекарственных веществ и быстрота его развития, в носовой полости может происходить активное всасывание ряда лекарственных веществ, которые подвергаются расщеплению в желудочно-кишечном тракте, и их максимальная концентрация в крови достигается быстро.

Целью данной работы являются технологические исследования интраназальной лекарственной формы (ИЛФ) – капель, включающие теоретический и экспериментальный выбор группы вспомогательных веществ, а также их взаимодействие с активным комплексом гинкго билоба.

Материал и методы. При создании ИЛФ на базе фитокомпозиции применяли различные методы исследования: технологические, биофармацевтические, физические, физико-химические, микробиологические. Кроме того, использован полуэмпирический метод молекулярных орбиталей PM7.

Результаты. Проведены теоретические и экспериментальные исследования по выбору вспомогательных веществ ИЛФ.

Заключение. Проведенные исследования доказывают целесообразность разработки технологии лекарственной формы – капель в виде эмульсии с активными компонентами гинкго билоба.

Ключевые слова: интраназальная доставка, гинкго билоба экстракт густой, капли, эмульсия, флавоноиды, гинколиды, компьютерное молекулярное моделирование.

Для цитирования: Ковтун Е.В., Степанова Э.Ф., Погребняк Л.В., Глижова Т.Н., Погребняк А.В., Боков Д.О. Теоретическая и практическая разработка состава интраназальных лекарственных форм с действующим компонентом экстракта гинкго билоба. Фармация, 2022; 71 (7): 25–31. <https://doi.org/10/29296/25419218-2022-07-04>

THEORETICAL AND PRACTICAL DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF INTRANASAL DOSAGE FORMS WITH THE ACTIVE COMPONENT OF GINKGO BILOBA EXTRACT

E.V. Kovtun¹, E.F. Stepanova¹, L.V. Pogrebnyak¹, T.N. Glizhova², A.V. Pogrebnyak¹, D.O. Bokov³

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kalinin Avenue, 11, Pyatigorsk, 357532, Russian Federation;

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "North Caucasian Federal University", Pushkin St. 1, build. 3, Stavropol, 355000, Russian Federation;

³A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., build. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elena Vladimirovna Kovtun – PhD in pharmaceutical sciences, associate professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a Course in Medical Biotechnology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (962) 442-52-46. E-mail: elena.f.73@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-3437-760X*

Stepanova Eleonora Fedorovna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with the Course of Medical Biotechnology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the VolgGMU of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (928) 919-83-35. E-mail: efstepanova@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-4082-3330*

Pogrebnyak Lyudmila Vladimirovna – PhD in pharmaceutical sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a Course in Medical Biotechnology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "VolgGMU" of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (962) 411-54-82. E-mail: lyupin@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-3683-9196*

Pogrebnyak Andrey Vladimirovich – Doctor of Chemistry, Professor of the Department of Inorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "VolgGMU" of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (962) 446-13-85. E-mail: pspa2007@yandex.ru. *ORCID: 0000-0002-6430-8018*

Glizhova Tamara Nikolaevna – PhD in pharmaceutical sciences, Acting Head of the Department of Pharmacy. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "North Caucasian Federal University". Tel.: +7 (968) 268-58-80. E-mail: glizhova68@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-4311-5636*

Bokov Dmitry Olegovich – PhD in pharmaceutical sciences, associate professor, associate professor of the Pharmaceutical Natural Sciences Department at Institute of Pharmacy named after A.P. Nelyubin, Sechenov University; researcher of laboratory of chemistry of food products at the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology". Tel.: +7 (925) 358-84-27. E-mail: bokov_d_o@staff.sechenov.ru. *ORCID: 0000-0003-2968-2466*

SUMMARY

Introduction. The successful use of herbal remedies for the treatment and prevention of a number of diseases is beyond doubt, which is primarily due to their high biological activity. A pronounced action of a complex of substances is noted, in comparison with the action of an individual substance. Nootropics are no exception, the market of which is dynamically growing. That is why the choice of objects of plant origin, which have an effect on cerebral circulation, on the state of blood vessels, seems promising to us. Models based on Ginkgo biloba extract fit into this problem, but careful choice of dosage form is required. Nasal dosage forms have a number of advantages, the main ones are high bioavailability, the possibility of systemic action of medicinal substances and the speed of its development, active absorption of a number of medicinal substances can occur in the nasal cavity, which are cleaved in the gastrointestinal tract, and their maximum concentration in the blood is reached quickly.

Objective. The aim of our work is technological studies of the intranasal dosage form – drops, including the theoretical and experimental selection of a group of excipients, as well as their interaction with the active complex of Ginkgo biloba.

Material and methods. When creating an intranasal dosage form based on a phytocomposition, various research methods were used: technological, biopharmaceutical, physical, physicochemical, microbiological. In addition, the semi-empirical method of PM7 molecular orbitals was used.

Results. Theoretical and experimental studies on the choice of excipients for intranasal dosage form have been carried out.

Conclusion. The conducted studies prove the feasibility of developing a technology for a dosage form – drops in the form of an emulsion with active components of Ginkgo biloba.

Key words: intranasal delivery, thick ginkgo biloba extract, drops, emulsion, flavonoids, ginkgolides, computer molecular modeling.

For reference: Kovtun E.V., Stepanova E.F., Pogrebnyak L.V., Glizhova T.N., Pogrebnyak A.V., Bokov D.O. Theoretical and practical development of the composition of intranasal dosage forms with the active ingredient of ginkgo biloba extract. Farmatsiya, 2022; 71 (7): 25–31. <https://doi.org/10/29296/25419218-2022-07-04>

Введение

Успешное применение средств растительного происхождения для лечения и профилактики ряда заболеваний не вызывает сомнений, что объясняется прежде всего их высокой биологической активностью. В отношении многих имеются данные, указывающие на выраженное действие комплекса веществ, в сравнении с действием индивидуальной субстанции. Не составляют исключения и ноотропы, рынок которых является динамично растущим [1–3]. Именно поэтому выбор объектов растительного происхождения, обладающих влиянием на мозговое кровообращение, на состояние сосудов, представляется нам перспективным. Модели, сконструированные на базе экстракта гинкго билоба (*Ginkgo biloba* L.), в эту проблему вписываются по всем предъявленным показателям, однако необходим тщательный выбор лекарственной формы [4, 5]. Назальные лекарственные формы имеют на наш взгляд, ряд преимуществ: это и простота выполнения процедуры введения, и высокая биодоступность, обусловленная, в том числе отсутствием эффекта первого прохождения через печень и связанных с этим неблагоприятных реакций, возможность системного действия лекарственных веществ и быстрота его развития, т.к. в носовой полости может происходить активное всасывание ряда лекарственных веществ, которые подвергаются расщеплению в желудочно-кишечном тракте, и их максимальная концентрация в крови достигается быстро [6, 7]. Можно сделать вывод, что производство интраназальных лекарственных форм (ИЛФ) представляет значительный научный и производственный интерес. Использование липофильной среды для получения капель предпочтительнее, это связано с особенностями слизистой поверхности назальной полости. Биодоступность липофильных композиций приближается к 100% при назальном применении. Кроме того, липофильные композиции являются достаточно комфортными по показателям pH, вязкости и другим, при минимуме побочных реакций [8]. Целью нашего исследования являются технологические исследования ИЛФ – капель, включающие теоретический и экспериментальный выбор группы вспомогательных веществ, а также их взаимодействие с активным комплексом гинкго билоба.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использованы гинкго двулопастного листа (*Ginkgo biloba* L.).

(ФС.2.5.0010.15), экстракцией которых получен густой экстракт. Желатин пищевой (ГОСТ 23058-78), ланолин (ФС.2.1.0120.18), масло персиковое, масло соевое, масло подсолнечное (ОФС.1.5.2.0002.15), лецитин соевый (ГОСТ 32052-2013). При создании ИЛФ на базе фитокомпозиции гинкго билоба листьев (*Ginkgo biloba* L.) применяли различные методы исследования: технологические, биофармацевтические, физические, физико-химические, микробиологические [6, 7, 9]. В рамках настоящей работы использовались методики, включенные в Государственную Фармакопею XIV изд. При проведении биофармацевтических испытаний *in vitro* нами был использован метод диффузии: в желатиновый гель и через полупроницаемую мембрану. Для реализации метода диффузии в желатиновый гель готовили 100 мл 1% раствора желатина на стандартном растворителе (вода очищенная) с добавлением индикатора – 3% раствор железа хлорида (III) в количестве 1 мл. Горячий раствор разливали в чашки Петри и охлаждали. В сформированном геле через 24 ч полым металлическим цилиндром с диаметром 8 мм вырезали лунки. В образовавшиеся лунки вносили по 0,2 г испытуемых образцов лекарственной формы. Степень высвобождения действующего компонента из лекарственной формы оценивали по диаметру окрашенной зоны через 24 ч. Для изучения диффузии через полупроницаемую мембрану пробу лекарственной формы, точную навеску массой 2,000 г – помещали на внутреннюю поверхность полупроницаемой пленки и распределяли с помощью стеклянной палочки равномерным слоем. Трубку с навеской анализируемого образца погружали в диализную среду на глубину 3 мм. Температура инкубации $36,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$. В качестве диализной среды использовали воду очищенную/универсальный буферный раствор с pH 5,5–5,6 в объеме 30 мл. Пробы диализата отбирали через 10; 15; 20; 25; 30; 40 мин. Отобранные порции диализата (3 мл) восполняли диализной средой до первоначального объема – 30 мл. Содержание флавоноидов в диализате определяли методом УФ-спектрофотометрии. В качестве растворов сравнения использовали растворы-плацебо [7, 9].

Определение коллоидной стабильности проводили в соответствии с ГОСТ 29188.3-91. Метод основан на разделении эмульсии на жировую и водную фазы при центрифугировании. Две пробирки наполняли на 2/3 объема исследуемой эмульсией, взвешивали, результат фиксировали.

Составы модельных композиций

Table 1

Compositions of model compositions

№	Состав							
	масло персиковое	масло соевое	масло подсолнечное	масло льняное	глицерин	ланолин + лецитин 1:1	гинкго билоба экстракт густой	спирт этиловый 95%
1	10,0	–	–	–	0,5	0,25	1,0	0,5
2	5,0	3,0	–	2,0	0,5	0,25	1,0	0,5
3	7,0	–	1,0	2,0	–	0,25	1,0	0,5
4	7,0	3,0	–	–	–	0,25	1,0	0,5
5	–	5,0	5,0	–	0,5	0,25	1,0	0,5
6	5,0	2,5	2,5	–	–	0,25	1,0	0,5
7	3,0	5,0	–	2,0	0,5	0,25	1,0	0,5

Пробирки помещали в термостат и выдерживали 20 мин при температуре 22–25°C. Пробирки вынимали и устанавливали в гнезда центрифуги. Центрифугирование проводили в течение 5 мин при частоте вращения 1500 об/мин. После чего определяли стабильность эмульсии. Эмульсию считают устойчивой, если не наблюдается расслаивания в центрифуге при оборотах 1,5 тыс./мин.

Определение термостабильности проводили в соответствии с ОФС.1.4.1.0017.15. Метод основан на разделении эмульсии на жировую и водную фазы при повышенной температуре. Три пробирки диаметром 14 мм высотой 120 (100) мм наполняли на $\frac{2}{3}$ объема испытуемой эмульсией, следя за тем, чтобы в эмульсии не оставалось пузырьков воздуха, закрывали пробками и помещали в термостат при температуре 40–42°C. При определении термостабильности, эмульсии типа вода/масло содержащее пробирок или цилиндров после 1 ч термостатирования осторожно перемешивали стеклянной палочкой для удаления воздуха. Эмульсии выдерживали в термостате 24 ч и затем определяли стабильность. Эмульсию считают стабильной, если после термостати-

Таблица 2

Квантово-химические дескрипторы молекул

Table 2

Quantum-chemical descriptors of molecules

Название	ΔH_f	ΔH_{hydr}	$\Delta H_{hydr}/\text{Å}^2$	S_m
Билобалид (вак.)	-335,322	–	–	–
Билобалид (гидр.)	-359,531	-24,209	-0,0888	272,74
Гингколид Б (вак.)	-418,971	–	–	–
Гингколид Б (гидр.)	-440,298	-21,328	-0,0655	325,54
Глицерин (вак.)	-140,644	–	–	–
Глицерин (гидр.)	-152,435	-11,792	-0,0933	126,41
Ланолин (вак.)	-246,402	–	–	–
Ланолин (гидр.)	-257,305	-10,902	-0,0157	692,58
Линолевая кислота (вак.)	-133,799	–	–	–
Линолевая кислота (гидр.)	-145,892	-12,093	-0,0305	396,08
Линоленовая кислота (вак.)	-109,221	–	–	–
Линоленовая кислота (гидр.)	-121,996	-12,775	-0,0329	388,10
Олеиновая кислота (вак.)	-158,300	–	–	–
Олеиновая кислота (гидр.)	-169,737	-11,437	-0,0283	403,91
Пальмитиновая кислота (вак.)	-172,439	–	–	–
Пальмитиновая кислота (гидр.)	-182,933	-10,493	-0,0282	371,42
Стеариновая кислота (вак.)	-182,645	–	–	–
Стеариновая кислота (гидр.)	-193,459	-10,814	-0,0262	411,66

Примечание: ΔH_f – теплота образования до (вак.) и после (гидр.) гидратации (ккал/моль); ΔH_{hydr} – теплота гидратации (ккал/моль); S_m – площадь модельной молекулы (Å^2); $\Delta H_{hydr}/\text{Å}^2$ – удельная теплота гидратации (ккал/моль/ Å^2).

Note: ΔH_f is the heat of formation before (vac.) and after (hydr.) hydration (kcal/mol); ΔH_{hydr} is the heat of hydration (kcal/mol); S_m is the area of the model molecule (Å^2); $\Delta H_{hydr}/\text{Å}^2$ is the specific heat of hydration (kcal/mol/ Å^2).

рования в пробирках не наблюдают выделения водной фазы. Ресуспендируемость выполняли в соответствии с ОФС.1.4.1.0017.15. При нарушении агрегативной устойчивости эмульсии должны восстанавливать равномерное распределение частиц по всему объему после 24 ч хранения при взбалтывании в течение 15–20 с, после 3 сут хранения – в течение 40–60 с.

Определение pH проводили согласно методике, описанной в ГФ XIV изд. ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия». Измеряли pH при температуре $45 \pm 5^\circ\text{C}$.

Для оценки совместимости вспомогательных компонентов и выбора наиболее рационального их сочетания было осуществлено компьютерное молекулярное моделирование, основанное на сведениях о химическом составе планирующихся к использованию масел и других компонентов ИЛФ. Мажорные компоненты масел были отобраны в следующем соответствии:

- масло персиковое: 13% линолевой кислоты, 10% пальмитиновой кислоты, 5% линоленовой кислоты [10];
- масло соевое: альфа-линоленовая кислота 7–10%, линолевая кислота 51%; олеиновая кислота 23% [11];
- масло подсолнечное: 43% олеиновая кислота, 67% линолевая кислота [12];
- масло льняное: линоленовая кислота (48%), олеиновая кислота (14%), линолевая кислота (19%), пальмитиновая кислота (7%) и стеариновая кислота (6%) [13].

Действующие вещества из экстракта гинкго билоба моделировались двумя соединениями – гингколидом Б и билаболидом. Сопутствующие компоненты: глицерин, ланолин, лецитин соевый, растительные масла.

Молекулярное моделирование и расчет проводились по следующему алгоритму: трехмерные структуры молекул вводились средствами среды молекулярного моделирования HyperChem8 (академическая лицензия ПМФИ HC80SA-4-1BBF6.lic). Задания для расчета квантово-химическим методом PM7 формировались в текстовом редакторе в форматах ZMT или MOL.

где ΔH_f – теплота образования до (вак.) и после ($_{\text{гидр}}$) гидратации; $\Delta H_{\text{гидр}}$ – теплота гидратации; S_m – площадь модельной молекулы; $\Delta H_{\text{гидр}}/A^2$ – удельная теплота гидратации [15].

Результаты и обсуждения

В результате проведенных исследований были предложены модельные составы. В каче-

стве эмульгатора – ланолин безводный и соевый лецитин, действующая композиция – густой экстракт гинкго билоба, предварительно разбавленный небольшим количеством спирта этилового. Составы модельных смесей представлены в табл. 1.

Для наиболее значимых компонентов модельных композиций рассчитаны прецизионные физико-химические дескрипторы, характеризующие сродство всех компонентов капель друг к другу: теплоты гидратации, удельная гидратируемость, теплота образования, дипольный момент. Квантово-химические дескрипторы молекул представлены в табл. 2.

Анализ результатов квантово-химического расчета (ранжирование по величине удельной теплоты гидратации) показывает что наибольшим сродством к действующим веществам (гингколиду и билаболиду) обладают линолевая и линоленовая кислоты. При планировании состава лекарственных форм предпочтение (при прочих равных условиях) следует отдавать маслам с их достаточным содержанием. Кроме того, оправдан выбор ланолина и соевого лецитина, в качестве эмульгатора и пенитратора. Сортировка соединений по величине удельной (по площади) гидратации представлена в табл. 3.

Результаты проведенных технологических исследований по выбору оптимальной композиции для создания назальной лекарственной формы приведены в табл. 4.

Таблица 3

Сортировка соединений по величине удельной площади гидратации (ккал/моль/Å²)

Table 3

Sorting of compounds according to the size of the specific area of hydration (kcal/mol/Å²)

Название	$\Delta H_{\text{гидр}}/A^2$
Ланолин (гидр.)	-0,0157
Стеариновая кислота (гидр.)	-0,0262
Пальмитиновая кислота (гидр.)	-0,0282
Олеиновая кислота (гидр.)	-0,0283
Линолевая кислота (гидр.)	-0,0305
Линоленовая кислота (гидр.)	-0,0329
Гингколид Б (гидр.)	-0,0655
Билобалид (гидр.)	-0,0888
Глицерин (гидр.)	-0,0933
Лецитин соевый	-0,051

Таблица 4

Результаты проведенных исследований по выбору оптимальной композиции для создания назальной лекарственной формы

The results of studies on the choice of the optimal composition for the creation of a nasal dosage form

Композиция	Коллоидная стабильность	Термо-стабильность	Ресуспендируемость	pH
№1	–	+	+	6,0
№2	+	+	–	5,0
№3	+	–	+	6,5
№4	+	+	+	6,0
№5	–	+	–	4,5
№6	+	–	–	5,0
№7	+	+	–	4,8

С составами, показавшими наилучшие результаты, проведены биофармацевтические исследования. Кроме того, в композициях, отвечающих требованиям ОФС.1.2.1.0004.15 и с ГОСТ 29188.3-91, мы определили однородность и размер частиц, руководствовались ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения». Размер частиц не должен превышать 5 мкм. По результатам проведенного испытания данному требованию соответствует состав №4, который можно рассматривать как оптимальный.

Заключение

Проведенные теоретические и экспериментальные исследования позволили выбрать в качестве основы для эмульсии масла персиковое и соевое, в качестве эмульгатора – ланолин и соевый лецитин, обладающий также пенитрирующими свойствами. Проведена сортировка соединений по величине удельной площади гидратации. Разработанная лекарственная форма – интраназальные капли с активным комплексом гинкго билоба – отвечает требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Григорян Э.Р., Парфейников С.А., Кошель М.С., Методический подход к изучению отечественных препаратов на основе лекарственного растительного сырья. Актуальные проблемы фармацевтической науки и практики: материалы межд. науч. практ. конф. Владикавказ, 2014; 188–91.
2. Intranasal drug administration – an attractive delivery route for some drugs. Degenhard Marx, Gerallt Williams and Matthias Birkhoff. 2015. DOI: 10.5772/59468
3. Захаров В.В., Бакулин И.С., Билбил интенс – нейропротективный препарат растительного происхождения: спектр применения в неврологии. Нервные болезни. 2017; 1: 15–20.
4. Куркина А.В., Дубищев А.В., Корчагина Д.В., Буланкин Д.Г., Загоскина Н.В. Гинкго двулопастный – перспективный источник импортозамещающих ноотропных лекарственных препаратов. Традиционная медицина. 2012; 5: 261–5.
5. Sasaki K., Wada K., Haga M. Chemistry and biological activities of Ginkgo biloba. Studies in natural products chemistry. 2003; 28: 165–98. DOI: 10.1016/S1572-5995(03)80141-2
6. Синева Т.Д. Применение назальных лекарственных форм в педиатрической практике. Сообщение 1. Капли назальные. Вопросы практической педиатрии. 2011; 6 (3): 88–91.
7. Демина, Н.Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013; 1 (2): 8–13.
8. Лескова Н. Кратчайший путь лекарства. В мире науки. 2016; 05/06: 115–7.
9. Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. Исследование высвобождения мелоксикама из мягких лекарственных средств в опытах in vitro методом диализа через полупроницаемую мембрану. Фармаком. 2016; 2: 33–42.
10. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б., Пантелеева Е.С. Обзор современных стабилизаторов микробиологической устойчивости. Химико-фармацевтический журнал. 2019; 53 (6): 54–61.
11. Kikalishvili B.Iu., Zurabashvili D.Z., Turabelidze D.G., Shanidze L.A., Nikolaishvili M.N. The fatty acid composition of peach oil and its biological activity. Georgian Med News. 2013; 218: 82–5.
12. Clemente T.E., Cahoon E.B. Soybean oil: genetic approaches for modification of functionality and total content. Plant Physiol. 2009; 151 (3): 1030–40. Epub 2009 Sep 25. doi: 10.1104/pp.109.146282
13. Akkaya M.R. Prediction of fatty acid composition of sunflower seeds by near-infrared reflectance spectroscopy. J. Food Sci Technol. 2018; 55 (6): 2318–25. Epub 2018 Apr 19. doi: 10.1007/s13197-018-3150-x
14. Tarola A.M., Girelli A.M., Lorusso S., High Performance Liquid Chromatography Determination of Fatty Acids in Drying Oils Following Lipase Action, J. of Chromatographic Science. 2012; 50 (4): 294–300. https://doi.org/10.1093/chromsci/bms005.

15. Pogrebniak L., Pogrebniak A. Specific (by area) heat of hydration – a new molecular descriptor for evaluating component compatibility of dosage forms. Science in the modern information society XXVI. Lulu Press (USA). 2021.

References

1. Grigoryan E.R., Parfeinikov S.A., Koshel M.S. Methodical approach to the study of domestic drugs Commodities based on medicinal plant raw materials. Actual problems of pharmaceutical science and practice: materials of the international. scientific practical conf. Vladikavkaz, 2014; 188–91 (in Russian)
2. Intranasal drug administration – an attractive delivery route for some drugs/ Degenhard Marx, Gerallt Williams and Matthias Birkhoff. 2015. DOI: 10.5772/59468
3. Zakharov V.V., Bakulin I.S. Bilobil Intens – a neuroprotective drug of plant origin: a range of applications in neurology. Nervous diseases. 2017; 1: 15–20 (in Russian)
4. Kurkina A.V., Dubischev A.V., Korchagina D.V., Bulankin D.G., Zagorskina N.V. Ginkgo biloba is a promising source of import-substituting nootropic drugs. Traditional Medicine. 2012; 5: 261–5 (in Russian)
5. Sasaki K., Wada K., Haga M. Chemistry and biological activities of Ginkgo biloba. Studies in natural products chemistry. 2003; 28: 165–98. DOI: 10.1016/S1572-5995(03)80141-2
6. Sineva T.D. The use of nasal dosage forms in pediatric practice. Message 1. Nasal drops. Questions of practical pediatrics. 2011; 6 (3): 88–91 (in Russian)
7. Demina N.B. Biopharmacy – a way to create innovative medicines Development and registration of medicines. 2013; 1 (2): 8–13 (in Russian)
8. Leskova N. The shortest path of medicine. In the world of science. 2016; 05/06: 115–7 (in Russian)
9. Lyapunov A.N., Bezuglaya E.P. Study of the release of meloxicam from soft drugs in vitro experiments by dialysis

through a semipermeable membrane. Farmakom. 2016; 2: 33–42 (in Russian)

10. Anurova M.N. Bakhrushina, N.B. Demina, E.S. Panteleeva. E.O. Review of modern stabilizers of microbiological stability. Chemical and Pharmaceutical J. 2019; 53 (6): 54–61 (in Russian)
11. Kikalishvili B.Iu., Zurabashvili D.Z., Turabelidze D.G., Shanidze L.A., Nikolaishvili M.N. The fatty acid composition of peach oil and its biological activity. Georgian Med News. 2013; 218: 82–5.
12. Clemente T.E., Cahoon E.B. Soybean oil: genetic approaches for modification of functionality and total content. Plant Physiol. 2009; 151 (3): 1030–40. Epub 2009 Sep 25. doi: 10.1104/pp.109.146282
13. Akkaya M.R. Prediction of fatty acid composition of sunflower seeds by near-infrared reflectance spectroscopy. J. Food Sci Technol. 2018; 55 (6): 2318–25. Epub 2018 Apr 19. doi: 10.1007/s13197-018-3150-x
14. Tarola A.M., Girelli A.M., Lorusso S., High Performance Liquid Chromatography Determination of Fatty Acids in Drying Oils Following Lipase Action, J. of Chromatographic Science. 2012; 50 (4): 294–300. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bms005>.
15. Pogrebniak L., Pogrebniak A. Specific (by area) heat of hydration – a new molecular descriptor for evaluating component compatibility of dosage forms. Science in the modern information society XXVI. Lulu Press (USA). 2021.

*Поступила 30 сентября 2022 г.
Received 30 September 2022*

*Принята к публикации 18 октября 2022 г.
Accepted 18 October 2022*