

<https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-02>

© Коллектив авторов, 2019
УДК 615.45.032.21.07

Биофармацевтические аспекты дизайна интраназальных лекарственных форм

Н.Б. Демина, Е.О. Бахрушина, А.И. Бардаков, И.И. Краснюк

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет);
Российская Федерация, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демина Наталья Борисовна – профессор кафедры фармацевтической технологии Сеченовского Университета, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (926) 876-33-46. E-mail: nbd217@mail.ru

Бахрушина Елена Олеговна – доцент кафедры фармацевтической технологии Сеченовского Университета, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (905) 7843052. E-mail: bachrauschenh@mail.ru

Бардаков Александр Иванович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Института фармации Сеченовского Университета. Тел.: +7 (930) 417-26-28. E-mail: bardakovai@rambler.ru

Краснюк Иван Иванович – заведующий кафедрой фармацевтической технологии Сеченовского Университета, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (916) 697-49-34. E-mail: krasnyuki@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Приведен анализ и сравнительная характеристика видов лекарственных форм зарегистрированных лекарственных препаратов для интраназального применения. На основе биофармацевтических особенностей интраназального пути введения показаны преимущества и недостатки традиционных лекарственных форм (растворов, мазей, лиофилизатов, спреев) и перспективность мукоадгезивных терморевверсивных гелевых форм. Рассмотрены современные матрицеобразователи – смарт-полимеры и высокомолекулярные соединения – перспективные для создания интраназальных гелей.

Ключевые слова: интраназальные гели, мукоадгезивные лекарственные формы, матрицеобразователи.

Для цитирования: Демина Н.Б., Бахрушина Е.О., Бардаков А.И., Краснюк И.И. Биофармацевтические аспекты дизайна интраназальных лекарственных форм. Фармация, 2019; 68 (3): 12–17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-02>

DESIGN OF INTRANASAL DOSAGE FORMS: BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS

N.B. Demina, E.O. Bakhrushina, A.I. Bardakov, I.I. Krasnyuk

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048, Russian Federation

INFORMATION ABOUT OF THE AUTHORS

Natalya Borisovna Demina – professor at the Department of pharmaceutical technology Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, doctor of Pharmaceutical Sciences, full professor. Тел.: +7 (926) 876-33-46. E-mail: nbd217@mail.ru

Elena Olegovna Bakhrushina – Associate Professor at the Department of pharmaceutical technology Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, Ph.D. +7 (905) 784-30-52. E-mail: bachrauschenh@mail.ru

Bardakov Aleksandr Ivanovich – Associate Professor at the Department of pharmaceutical technology Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, Ph.D. Тел.: +7 (930) 417-26-28. E-mail: bardakovai@rambler.ru

Ivan Ivanovich Krasnyuk – head of Department of pharmaceutical technology Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University, doctor of Pharmaceutical Sciences, full professor. Тел.: +7 (916) 697-49-34. E-mail: krasnyuki@mail.ru

SUMMARY

The paper provides an analysis and comparative characteristics of the types of dosage forms of registered intranasal drugs. By using the biopharmaceutical features of the intranasal route of administration, the investigators show the advantages and disadvantages of traditional dosage forms, such as solutions, ointments, lyophilisates, and sprays) and the promising nature of mucoadhesive thermoreversible gels. The current matrix-forming agents (smart polymers and high-molecular-weight compounds) are considered to be promising for designing intranasal gels.

Key words: intranasal gels, mucoadhesive dosage forms, matrix formers

For citation: Demina N.B., Bakhrushina E.O., Bardakov A.I., Krasnyuk I.I. Design of intranasal dosage forms: biopharmaceutical aspects. Farmatsiya (Pharmacy), 2019; 68 (3): 12–17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-02>

Многочисленные исследования показали, что интраназальный путь введения лекарственных препаратов (ЛП) может обеспечить как местное, так и системное действие на организм. Он сочетает быстрое наступление терапевтического эффекта и высокую биодоступность лекарственного средства (ЛС) с отсутствием эффекта первого прохождения через печень. Однако традиционные лекарственные формы (ЛФ) не всегда способны обеспечить фармакологическое действие в полной мере из-за наличия назальной слизи. Современные вспомогательные вещества, применяемые в фармацевтической разработке, обладают уникальными физико-химическими свойствами и позволяют учесть биофармацевтические аспекты пути введения в дизайне интраназальных ЛФ.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлены различные интраназальные ЛП (см. рисунок) как для лечения местных, так и системных заболеваний – всего более 250 наименований [1]. Наибольшая доля приходится на ЛП в форме назального спрея (55%) и назальных капель (33%). Доля мягких ЛФ для интраназального применения невискоза (5%), наиболее популярны назальные мази (4%). Большинство иммунобиологических ЛП для интраназального введения представлены в ЛФ «лиофилизат для приготовления раствора» (7%) [1, 2].

Таким образом, подавляющее большинство ЛП для введения в полость носа представлено в виде растворов (капли, спрей). Для понимания преимуществ и недостатков интраназальных ЛФ и современных тенденций их разработки следует рассмотреть некоторые аспекты физиологии пути введения.

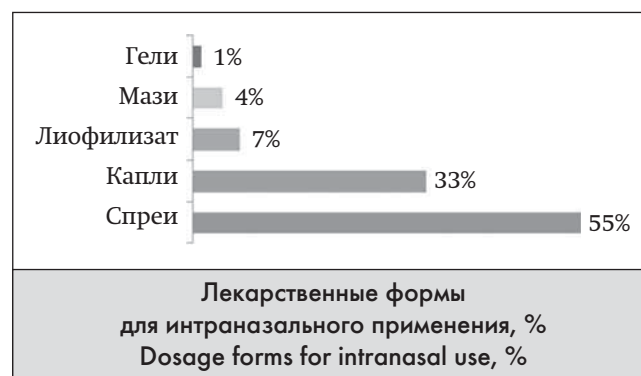
При разработке интраназальных ЛП необходимо учитывать особенности, связанные с физиологическим строением верхних дыхательных путей. Так, например, полость носа имеет температуру около $32\pm 2^\circ\text{C}$ и нейтральное значение pH в диапазоне 5,5–6,5 [3]. Несомненными преимуществами назального пути введения лекарственных веществ являются достаточно большая поверхность слизистой оболочки носа (около 200 см^2) и обширная васкуляризация, что способствует быстрому всасыванию лекарственных веществ и позволяет рассматривать их интраназальную доставку как альтернативную инъекционной доставке [4].

Слизистая ткань (мукоза), покрывающая оболочку полости носа, представляет собой комплекс

секретов различных клеток и состоит на 95% из воды. Она содержит специфический гликопротеин муцин, соли, белки, например альбумин, различные иммуноглобулины, фермент лизоцим лактоферрин, липиды и другие компоненты [5]. Слизь может служить барьером для всасывания лекарственных веществ, а также способствовать его удалению из полости носа. С помощью ресничек, выстилающих слизистую оболочку, носовая слизь перемещается в сторону гортани со скоростью 2,5–7,5 мм/мин, и таким образом эвакуируется в глотку за 20–30 мин. Следовательно, время контакта раствора со слизистой носа ограничено этим промежутком времени. Помимо этого, на эффективность действия ЛП в носовой полости будут влиять растворимость и скорость растворения фармацевтической субстанции, время ее проникновения через слизистую оболочку и абсорбция [7].

Раствор лекарственного вещества в виде капель, как правило, быстро стекает со слизистой оболочки и выводится со слизью. Назальные спреи имеют преимущество перед каплями, поскольку в носовую полость раствор вводится в мелкодисперсном состоянии. Большая часть введенной дозы оседает в передней части носовой полости, однако, благодаря поверхностному натяжению между каплями ЛП и слизистой оболочкой, раствор лекарственного вещества за счет мукоцилиарного клиренса быстро распространяется по носовой полости [8].

Поэтому, несмотря на такие несомненные преимущества, как простота изготовления, высокая биодоступность лекарственного вещества, удобство дозирования и возможность самостоятельного применения пациентом, жидкие ЛФ имеют и некоторые недостатки. Из-за активных вдохов, поворотов головы и мукоцилиарного клиренса лекарственные вещества в жидких формах легко эвакуируются в носоглотку,



в результате чего нивелируются все преимущества интраназальной доставки [6–8]. Лиофилизаты также имеют некоторые недостатки: самостоятельное приготовление пациентом жидкой формы из лиофилизатов может сопровождаться контаминацией и низкой стабильностью полученного раствора при хранении.

Введение мягких ЛФ в носовую полость связано со сложностью определения дозы и опасностью вторичной контаминации [9].

Таким образом, для создания оптимальной по своим биофармацевтическим свойствам жидкой ЛФ необходимо повышение ее вязкости, фиксация на слизистой, что можно реализовать лишь путем включения в состав мукоадгезивных эксципиентов. Они обеспечивают увеличение длительности экспозиции ЛП на поверхности слизистой оболочки полости носа, создавая условия для всасывания действующих веществ [10].

Оптимальное технологическое решение на настоящий момент – использование так называемых смарт-полимеров, осуществляющих переход из золя в гель непосредственно на слизистой оболочке под действием таких факторов, как температура слизистой полости носа, pH, ионное взаимодействие. Фармацевтические композиции на основе смарт-полимеров при комнатной температуре имеют вязкость <0,5 Па·с, что позволяет дозировать их с помощью распылительной насадки, подобно спреям. Образование гелевой матрицы на слизистой обеспечивает фиксацию лекарственного вещества в полости носа [11]. На 1-м этапе мукоадгезивные системы поглощают воду от слизистого слоя и набухают. Вслед за этим полимер тесно взаимодействует с экссудатом, тем самым локализуя препарат в полости носа.

В широком понимании к смарт-полимерам относятся термореверсивные, pH-зависимые и ион-регулируемые полимеры, которые могут претерпевать обратимое гелеобразование непосредственно при контакте со слизистой носовой полости [11]. У термореверсивных полимеров переход золь/гель происходит под воздействием температуры.

Полоксамер 407 – один из самых распространенных термореверсивных полимеров, используемых для локального гелеобразования. Полоксамеры представляют собой триблок-сополимеры, состоящие из 2 гидрофильных цепей этиленоксида, соединенных между собой гидрофобным участком пропиленоксида. Ког-

да полоксамеры диспергируют в водной среде в концентрации выше критической концентрации мицеллообразования, происходит образование мицелл, состоящих из гидрофильной оболочки и гидрофобного ядра. При дальнейшем увеличении концентрации мицеллы начинают структурироваться, переходя в жидкокристаллическую форму. При повышении температуры гидрофильные цепи сополимера (полиоксиэтилен) десольватируются из-за разрыва водородных связей, присутствующих между цепями и растворителем. Это приводит к увеличению гидрофобных взаимодействий между цепями полиоксипропилена и образованию геля.

Термореверсивное гелеобразование в диапазоне, близком к температуре носовой полости ($32\pm 2^\circ\text{C}$), демонстрирует 16–18% водный раствор полоксамера [12]. Термореверсивные свойства различных типов полоксамеров зависят от отношения молекулярной массы гидрофильного и гидрофобного участков. Главным недостатком полоксамеров является их низкая мукоадгезивная способность, вызванная низкой молекулярной массой и неионной природой полимера. Мукоадгезивные свойства полоксамеров могут быть увеличены у сополимеров, содержащих как гидрофобный сегмент, отвечающий за гелеобразование, так и сегмент полиэлектролита, обеспечивающий мукоадгезивность фармацевтической композиции. Для улучшения свойств биоадгезии в матрицу геля полоксамера добавляют мукоадгезивные полимеры с молекулярным весом выше 100000 D, такие как редкосшитые акриловые полимеры карбополы, хитозан, а также различные производные целлюлозы – натрия-карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и метилцеллюлозу в диапазоне концентраций 0,2–0,5% [10].

К смарт-полимерам с pH-зависимым переходом золь/гель относятся карбополы. Гелеобразование происходит под влиянием pH слизистой оболочки носа. Эффективная концентрация гелеобразования карбополов – 0,25–3%, в зависимости от типа и марки полимера. Карбополы оказывают увлажняющее действие, их комбинации с производными целлюлозы в низких концентрациях не влияют на pH-зависимое гелеобразование [10, 12]. Карбополы являются также мукоадгезивными полимерами, они ингибируют протеолитический фермент трипсин и, следовательно, могут быть эффективно использованы для повышения стабильности пептидных

ЛС при пероральном приеме [12]. Еще одним смарт-полимером, обладающим мукоадгезивными свойствами, а также широко применяемым в современных оториноларингологических препаратах, является хитозан.

Хитозан – это катионный линейный аминополисахарид природного происхождения (получен деацетилированием хитина), высокоосновный биосополимер, по структуре схожий с целлюлозой. Хитозан нерастворим при нейтральных и щелочных значениях pH, но образует водорастворимые соли в разбавленных растворах органических и неорганических кислот, таких как хлороводородная, глутаминовая, молочная и уксусная кислоты. Помимо pH и ионной силы, на растворимость хитозана значительное влияние оказывают степень деацетилирования полимера, его молекулярная масса, а также характер распределения N-ацетильных групп в макромолекуле [13]. Наличие мукоадгезивных свойств хитозана может быть обусловлено межмолекулярными силами притяжения, возникающими в результате электростатического взаимодействия между положительно заряженными макромолекулами хитозана и отрицательно заряженной поверхностью слизистой ткани. Хитозан биологически совместим с живыми тканями, не вызывает аллергических реакций и отторжения. При условии контроля степени деацетилирования и молекулярной массы хитозан может стать материалом для производства микро/наночастиц. По мнению ряда ученых, хитозан взаимодействует с протеинкиназой C и открывает плотные соединения между эпителиальными клетками, увеличивая парацеллюлярный перенос полярных лекарственных веществ. Кроме того, хитозан способен улучшать показатели растворимости в воде для плохо растворимых веществ [13].

Ион-регулируемые полимеры, как правило, имеют в составе ионизируемые группы. Геллановая камедь – анионный полисахарид, состоящий из повторяющихся единиц 1,3-β-D-глюкозы, 1,4-β-D-глюкуроновой кислоты, 1,4-β-D-глюкозы и 1,4-α-L-рамнозы. Гелеобразование геллановой камеди зависит от температуры, однако не является термообратимым. Переход из золя в гель полимера происходит в присутствии катионов натрия, калия и кальция, содержащихся в физиологическом секрете носовой полости, что очень актуально при использовании геллановой камеди в составе ЛФ для интраназального введения в концентрации от 0,2 до 1,0% [12]. Krauland и со-

авт. модифицировали геллановую камедь, связав ковалентно L-цистеин с деацетилируемой геллановой камедью. Показано, что полученный комплекс обладает лучшими гелеобразующими свойствами по сравнению с неизменным полимером [14].

К ион-регулируемым полимерам относятся и альгинат натрия. Он представляет собой растворимый в воде, линейный полисахарид, который широко используется в качестве гелеобразователя, благодаря высокой биосовместимости и стабильности получаемого геля. Ионизированные карбоксильные группы полисахаридных цепей полимера связываются с ионами кальция для достижения гелеобразования [12]. Альгинат имеет большую мукоадгезивную прочность по сравнению с такими полимерами, как полистирол, хитозан, карбоксиметилцеллюлоза и полимолочная кислота [4]. Кроме того, альгинатные гели обладают и особыми фармакологическими свойствами. Эпитализирующие свойства альгината натрия, его гемостатическое действие и способность к регенерации нормальных тканей обуславливают применение полимера в оториноларингологической практике. Благодаря высокой адсорбционной активности использование альгинатных гелей перспективно в составе интраназальных средств для лечения и профилактики вирусных и бактериальных инфекций [15].

В 2014 г. Европейским агентством лекарственных средств было опубликовано сообщение о разрешении вывода на фармацевтический рынок нового препарата фетанила цитрата PecFent® в форме назального спрея. Производитель препарата использует запатентованную систему доставки лекарственных средств – PecSys™, представляющую собой смесь ион-регулируемых полимеров сахарозы и пектина с низким содержанием метоксильных групп в концентрации, позволяющей дозировать препарат подобно спрею. Гелеобразование ион-регулируемого полимера происходит только при контакте со слизистой оболочкой носа. В ходе проведенных исследований установлено, что гели на основе пектина имеют более высокий профиль переносимости по сравнению с гелями на основе полочсамера и хитозана [16].

При создании комбинированных матриц для интраназального применения, потенциально обладающих термореверсивными свойствами, необходимо принимать во внимание, что любая модификация может изменить время и

температуру гелеобразования создаваемой интраназальной матрицы на основе полоксамера. A.V. Bhalerao и соавт. для увеличения мукоадгезии фармацевтической композиции к гелю основе полоксамера добавляли полиакриловую кислоту, являющуюся рН-чувствительным полимером. Согласно результатам их работы, для обеспечения оптимальных мукоадгезивных свойств необходимо использовать высокие концентрации полиакриловой кислоты, но при этом гелевая матрица становится рН-чувствительной, а термообратимые свойства утрачиваются [17].

Кроме того, известен опыт получения комбинированной термореверсивной матрицы на основе полоксамера в концентрации 17% и производного целлюлозы в концентрации 1% [11]. Добавление производного целлюлозы обеспечивает мукоадгезию препарата. Проведенные *ex vivo* исследования через слизистую оболочку носа овец показали устойчивую диффузию действующего вещества в количестве 66,5% за 7 ч. Известны примеры создания комбинированных гелевых матриц на основе полоксамера с добавлением карбополов, полиэтиленгликолей с различной молекулярной массой, циклодекстринов, хитозана, каррагинанов, камедей. Такие комбинации не только позволяли сохранить термореверсивный эффект фармацевтической композиции, но и улучшали биофармацевтические свойства ЛФ. На основе термореверсивных гелевых матриц разрабатываются ЛП для интраназального введения, относящиеся к различным фармакологическим группам: антидепрессанты, антигистаминные препараты, противоэпилептические, кровоостанавливающие, анальгетики, противовоспалительные, антихолинэстеразные, для лечения болезни Паркинсона и др. [18–20].

Заключение

Эффективность применения интраназальных препаратов напрямую зависит от времени контакта между созданной композицией и слизистой полости носа. Комбинации мукоадгезивных полимеров позволяют пролонгировать фиксацию созданной композиции в нужной точке, при этом обеспечивается контролируемая доставка ЛС. Результаты проведенных исследований подтверждают перспективность дальнейших разработок интраназальных гелей с модифицированными свойствами на основе смарт-полимеров, а также актуальность созда-

ния эффективных отечественных лекарственных препаратов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [State Register of medicinal products. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (circulation date – January 31, 2018). (in Russian)]
2. Денисов Л.А., Шолохов И.В. Открытие интерферона и его клиническое применение. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2017; 1: 23–31. [Denisov L.A., Sholohov I.V. The discovery of interferon and its clinical use. *Infektsionnie bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*, 2017; 1: 23–31 (in Russian)].
3. Lindemann J., Leiacker R., Rettinger G., Keck T. Nasal mucosal temperature during respiration. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, 2002 Jun; 27 (3): 135–9.
4. Ugwoke M.I., Agu R.U., Verbeke N., Kinget R. Nasal mucoadhesive drug delivery: background, applications, trends and future perspectives. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2005 Nov 3; 57 (11): 1640–65.
5. Farina D. Regulatory aspects of nasal and pulmonary spray drug products, published in *Handbook of non-invasive drug delivery systems*. (ed. V. Kulkarni). Elsevier, Oxford, UK; 2010: 247–90.
6. Бариев Э.А., Бардаков А.И., Ляпунов Н.А., Краснюк И.И. Обоснование выбора не инъекционного пути введения налоксона. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология, Фармация, 2017; 1: 133–7. [Bariev E.A., Bardakov A.I., Lyapunov N.A., Krasnyuk I.I. The rationale for the selection of non-injection route of administration of naloxone. *Vestnik Voronezhskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2017; 1: 133–7 (in Russian)].
7. Абрамова С. Принципы выбора назальных деконгестантов. Фармацевтический вестник, 2015; 27. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/printsipy-vybora-nazalnykh-dekongestantov.html#.WnlhFdSWSM8> [Abramova S. Principles for the selection of nasal decongestants. *Farmaceuticheskiy vestnik*, 2015; 27. [Electronic resource]. Access mode: <http://pharmvestnik.ru/pubs/lenta/v-rossii/printsipy-vybora-nazalnykh-dekongestantov.html#.WnlhFdSWSM8> (in Russian)].
8. Харенко Е.А., Ларионова Н.И., Демина Н.Б. Мукоадгезивные лекарственные формы. Химико-фармацевтический журнал. 2009; 4 (43): 21–9. [Kharenko E.A., Larionova N.I., Demina N.B. Mucoadhesive drug delivery systems. *Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal*. 2009; 4 (43): 200–8 (in Russian)].
9. Nakamura F., Ohta R., Machida Y., Nagai T. *In vitro* and *in vivo* nasal mucoadhesion of some water-soluble polymers. *Int.J.Pharm.*, 1996; 134: 173–81.

10. Chonkar A., Nayak U., Udupa N. Smart Polymers in Nasal Drug Delivery. *Indian J. Pharm. Sci.*, 2015; 77 (4): 367–75.
11. Pund S., Rasve G., Borade G. Ex vivo permeation characteristics of venlafaxine through sheep nasal mucosa. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2013; 48: 195–201.
12. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Demina N.B. Review of Contemporary Gel-Forming Agents in the Technology of Dosage Forms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2015; 49, (9): 627–34. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1342-5>
13. Bansal V., Sharma P.K., Sharma N., Pal O.P., Malviya R. Applications of chitosan and chitosan derivatives in drug delivery. *Advances in Biological Research.*, 2011; 1 (5): 28–37.
14. Krauland A.H., Leitner V.M., Bernkop-Schnürch A. Improvement in the in situ gelling properties of deacetylatedgel-lan gum by the immobilization of thiol groups. *J. Pharm. Sci.*, 2003; 92: 1234–41.
15. Харьковская Н.А. Эффективность применения гидрогелевых материалов «Колегель-АДЛ» и электрофореза в лечении обструктивной патологии придаточных пазух носа. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация, 2015; 4: 33–8. [Khar'kova N.A. The Effectiveness of the application of the hydrogel-based «Kolegel-ADL» materials and electrophoresis for the treatment of obstructive pathology of the accessory sinuses of the nose. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*, 2015; 14 (3): 33–7 (in Russian)].
16. Illum L. Nasal drug delivery – Recent developments and future prospects. *J. Control. Release.*, 2012; 161: 254–63.
17. Bhalerao A.V., Lonkar S.L., Deshkar S.S., Shirolkar S.V., Deshpande A.D. Nasal mucoadhesive in situ gel of ondansetron hydrochloride. *Indian J. Pharm. Sci.*, 2009; 71: 711–3.
18. Mura P., Mennini N., Nativi C., Richichi B. In situ mucoadhesive-thermosensitive liposomal gel as a novel vehicle for nasal extended delivery of opiorphin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2018 Jan; 122: 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.10.008>
19. Pandey P., Cabot P.J., Wallwork B., Panizza B.J., Parekh H.S. Formulation, functional evaluation and ex vivo performance of thermoresponsive soluble gels – A platform for therapeutic delivery to mucosal sinus tissue. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2017 Jan 1; 96: 499–507. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.10.017>
20. Li C., Li C., Liu Z., Li Q., Yan X., Liu Y., Lu W. Enhancement in bioavailability of ketorolac tromethamine via intranasal in situ hydrogel based on poloxamer 407 and carra-geenan. *Int. J. Pharm.*, 2014 Oct 20; 474 (1–2): 123–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.08.023>

Поступила 14 июня 2018 г.

Received 14 June 2018

Принята к публикации 4 ноября 2018 г.

Accepted 4 November 2018

<https://doi.org/10.29296/25877313-2019-01>

ISSN 1560-9596



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»

Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии

Учредитель — Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР).

Журнал рекомендован Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Научно-практический журнал освещает новое в науках о жизни, включая метабомику, протеомику, разработки нанобиомедтехнологий живых систем;

- уделяет внимание разработкам современных биотест-систем на разных уровнях, используемых для контроля качества, оценки безопасности продуктов, мониторинга окружающей среды;
- знакомит с достижениями по совершенствованию биообъектов, используемых в качестве средств производства для создания перспективных лекарственных препаратов.

Подписаться можно с любого месяца

Подписной индекс по каталогу «Подписные издания» – П7985

Подписка на электронную версию журнала на сайте www.rusvrach.ru