

УДК 615.4



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОРБЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В ТЕХНОЛОГИИ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

А.В. Бондарев, Е.Т. Жилиякова

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

E-mail: alexbond936@yandex.ru

Поступила в редакцию: 23.08.2018

Принята к печати: 20.02.2019

Цель – обзор научной и технической литературы, касающейся возможности использования сорбционных процессов в технологии систем доставки лекарственных веществ. **Материалы и методы.** В качестве материалов исследования использовали электронные ресурсы eLIBRARY, CyberLeninka, PubMed. Методы исследования – анализ и обобщение научной литературы за период с 1996 года по настоящее время. **Результаты.** Сорбенты выступают в роли носителей для различных лекарственных веществ при приеме per os, а также в роли дозаторов различных соединений в организме человека при использовании полимерных систем доставки в виде глазных пленок и стентов. Доставка лекарственных веществ происходит при помощи сорбционных процессов массопереноса. В роли носителей для различных веществ используются следующие сорбенты: активированный уголь, минеральные сорбенты – медицинские глины, синтетические сорбенты – полимеры и их биоаналоги. В России зарегистрировано 6 групп фармацевтических субстанций, предназначенных для производства лекарственных препаратов энтеросорбентов, которые возможно использовать в качестве сорбента-носителя в сорбционной лекарственной системе: активированный уголь, кремния диоксид коллоидный, поливинилпирролидон, смектит диоктаэдрический, полиметилсилоксана полигидрат. Разработана модель сорбционной лекарственной системы, состоящая из сорбента-носителя, активного фармацевтического ингредиента и вспомогательных веществ, обеспечивающих десорбцию. Десорбция активного фармацевтического ингредиента может способствовать его модифицированному высвобождению. Технология получения сорбционных лекарственных систем требует дальнейшего изучения и разработки методов моделирования, поиска экспериментальных фармакологических моделей и технологических методик, позволяющих получить сорбционную лекарственную форму с модифицированным высвобождением. **Заключение.** Проведен обзор использования сорбционных процессов в технологии систем доставки лекарственных веществ, разработана модель сорбционной лекарственной системы.

Ключевые слова: сорбционная лекарственная система, модификация высвобождения, доставка лекарственных веществ

USE OF SORPTION PROCESSES IN THE TECHNOLOGY OF DRUG DELIVERY SYSTEMS

A.V. Bondarev, E.T. Zhilyakova

Belgorod State University
85, Pobedy St., Belgorod, Russia, 308015

E-mail: alexbond936@yandex.ru

Received: 23.08.2018

Accepted for publication: 20.02.2019

The aim of this research is the review of scientific and technical literature regarding possibility of using sorption processes in the technology of drug delivery systems. **Materials and methods.** The materials are the following electronic resources: eLI-

Для цитирования: А.В. Бондарев, Е.Т. Жилиякова. Использование сорбционных процессов в технологии систем доставки лекарственных веществ. *Фармация и фармакология.* 2019;7(1): 4-12. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-1-4-12

© А.В. Бондарев, Е.Т. Жилиякова, 2019

For citation: YA.V. Bondarev, E.T. Zhilyakova. USe of sorption processes in the technology of drug delivery systems. *Pharmacy & Pharmacology.* 2019;7(1): 4-12. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-1-4-12

BRARY, CyberLeninka, PubMed. The methods of review are analysis and synthesis. The study covers the scientific literature from 1996 up to the present time. **Results.** Sorbents are used as carriers for various medicinal peroral substances, they are also dispensers of various compounds in the form of polymeric eye films and stents in the human body. The delivery of medicinal substances occurs with the help of sorption processes of mass transfer. Currently, the following medical substances are used as carriers for medicinal substances: activated carbon, mineral sorbents (medical clays, synthetic sorbents), polymers and their biosimilars. 6 groups of pharmaceutical substances are registered for the production of enterosorbents in Russia and they can be used as sorbent carriers in the sorption drug system. They are: activated carbon, colloidal silicon dioxide, polyvinylpyrrolidone, dioctahedral smectite, polymethylsiloxane polyhydrate. As a result of the study, the model of the sorption drug system has been developed. It consists of sorbent carrier, active pharmaceutical ingredient and excipients that provide the desorption. Desorption of the active pharmaceutical ingredient may contribute to its modified release. The technology for obtaining sorption medicinal systems requires further study and development of modeling methods, searching for experimental pharmacological models and technological methods, which make it possible to obtain sorption dosage form with modified release. **Conclusion.** The review of the sorption processes used in the technology of drug delivery systems has been carried out. The model of the sorption drug system has been developed.

Keywords: sorption drug system, release modification, drug delivery

ВВЕДЕНИЕ

В России (Минздрав, 2016 г.) на 146,8 млн. человек населения приходится 237 млн. случаев регистрации различных заболеваний [1]. Статистические показатели говорят о высокой общей заболеваемости населения. Национальная безопасность страны кроме всего прочего подразумевает фармацевтическую безопасность, т.е. наличие лекарственных средств российского производства, что невозможно без внедрения наукоемких отечественных разработок в этой области. В настоящее время перед специалистами стоят задачи по разработке и внедрению новых активных фармацевтических субстанций, разработке новых составов лекарственных форм (ЛФ) различной направленности действия, совершенствованию технологии производства лекарственных форм. Указанные направления являются основными в государственной программе «Стратегия развития фармпромышленности РФ на период до 2020 года». Существующий ассортимент активных субстанций на фармацевтическом рынке России представлен в основном зарубежными производителями. Отечественные разработки по совершенствованию технологии получения новых лекарственных форм уступают зарубежным [2].

Создание новых лекарственных форм в фармацевтической технологии происходит по двум направлениям:

1. разработка новых лекарственных форм с улучшенными характеристиками (модификация высвобождения, низкий процент побочных действий) на основе клинически апробированных субстанций. Актуальным направлением является изучение и использование процессов массопереноса лекарственных веществ (ЛВ) для модификации их высвобождения;
2. разработка новых фармацевтических ингредиентов и традиционных лекарственных форм на их основе [3, 4].

Перспективным направлением в разработке систем доставки лекарственных веществ является использование сорбционных технологий. Сорбционные методы можно использовать для введения лекарственного вещества в сорбент при условиях обратимости процесса и десорбции ЛВ в организм. Сорбент предварительно насыщают необходимым ЛВ и систему применяют в режиме десорбции [5]. ЛВ имеет большую активную площадь на сорбенте-носителе за счет сорбции мономолекулярным слоем. Данный эффект позволяет снизить дозировку ЛВ при сохранении терапевтической активности. Полученная сорбционная лекарственная система может выполнять функцию транспортного средства доставки ЛВ в организм.

ЦЕЛЬ – обзор научной и технической литературы, касающейся возможности использования сорбционных процессов в технологии систем доставки ЛВ. Задачи: провести обзор использования сорбционных процессов в технологии систем доставки ЛВ; разработать модель сорбционной лекарственной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов исследования использовали электронные ресурсы eLIBRARY, CyberLeninka, PubMed. Методы исследования – анализ и обобщение научной литературы за период с 1996 по 2018 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Современная фармацевтическая технология имеет ряд проблем, решением которых будут являться новые пути создания эффективных лекарственных препаратов. Предметом изучения становится ЛФ, обладающая оптимальными биологической доступностью и направленностью действия.

В настоящее время ЛФ классифицируют (Ищенко В.И., 2016) по терапевтическому эффекту на три поколения:

1. традиционные ЛФ, характеризующиеся системностью и периодичностью действия, в

которых большая часть вводимого вещества подвергается метаболизму и не достигает цели;

2. ЛФ с системным действием и модифицированным высвобождением ЛВ (трансдермальные терапевтические системы, системы доставки на основе сорбционных процессов массопереноса);
3. ЛФ, характеризующиеся адресным действием в органы, ткани, клетки и даже в структуры клеток и регулируемым высвобождением (липосомы).

Традиционные ЛФ характеризуются немедленным и неконтролируемым высвобождением ЛВ. Перспективными являются ЛФ с модифицированным высвобождением, характеризующиеся изменением механизма и характера высвобождения ЛВ [6]. Модификацию высвобождения ЛВ можно добиться следующими путями:

1. технологическими и нанотехнологическими – производство микроразмерных ЛФ, производство наноразмерных ЛФ с направленным действием на биологическую мишень;
2. физическо-химическими – использование вспомогательных веществ, изменяющих растворимость, всасывание, распределение или элиминацию, а также образование комплексов или изменение структуры молекулы ЛВ [4, 7, 8].

Технологические методы модификации рассматривают сорбционные лекарственные системы, в которых ЛВ физически или химически связано с твердым носителем с целью модифицирования его высвобождения при последующей десорбции. Сорбционная лекарственная система позволяет уменьшает дозировку и частоту введения ЛВ. В данном аспекте биофармацевтические исследования по созданию лекарств нового поколения приобретают особую актуальность.

Существует несколько способов получения сорбционных лекарственных систем:

1. совместное диспергирование ЛВ с твердым носителем в мельницах различного типа. Измельчение полимера при его использовании в качестве твердого носителя возможно проводить в диапазоне низких температур, так как повышается способность к истиранию;
2. смешивание ЛВ с твердым носителем в среде растворителя с последующим удалением растворителя выпариванием [9].

Полимерная сорбционная система с модифицированным высвобождением активных фармацевтических ингредиентов – это структура, в которых полимерный носитель и ЛВ находятся в комплексе, обладающим физиологической активностью и регулируемой фармакокинетикой [10, 11]. В гастроэнтерологии широко используются высушенные культу-

ры живых бактерий – пробиотики. Биомасса живых бактерий, адсорбированных на косточковом активированном угле, является улучшенной ЛФ по отношению к традиционным лиофилизированным пробиотикам. Номенклатура сорбционных пробиотиков в России представлена лекарственными препаратами: Бифидумбактерин форте, Пробифор и Флорин форте. В основе технологии получения препаратов-пробиотиков лежат сорбционные процессы, направленные на сорбцию микроорганизмов активированным углем. Сорбция обеспечивает выживаемость микроорганизмов в кислой среде желудка, их взаимодействие с пристеночным слоем слизистой оболочки кишечника и повышение терапевтического эффекта пробиотика [12, 13].

Углеродминеральный сорбент СУМС-1 с иммобилизованными на своей поверхности бифидобактериями показал высокую адсорбционную активность и пробиотический терапевтический эффект [14]. При иммобилизации на сорбенте СУМС-1 полисахарида из морских водорослей фукоидана, элюация последнего в водный раствор составила $50 \pm 10\%$. Комбинированная ЛФ для энтерального применения показала высокую эффективность при лечении ожоговых ран. [15, 16]. СУМС-1 с иммобилизованным ингибитором фибринолиза можно рекомендовать в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта [17].

Экспериментальные исследования лечения ожоговых и гнойных раневых поверхностей показали эффективность применения вульнеросорбции при помощи сорбционных лекарственных систем с антибиотиками [18–20] и фитопрепаратами [21–23].

Клинические наблюдения последних десятилетий свидетельствуют о побочных эффектах антибиотиков, в связи с чем возобновляется интерес к препаратам серебра. Разработаны серебрясодержащие сорбенты (СИАЛ-С), показавшие хорошие детоксицирующие и антиоксидантные свойства [24]. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что сорбент СИАЛ-С может явиться имплантантом для заполнения костных полостей, сохраняя остеорепаративные свойства и в инфицированной ране [25].

Адсорбционная иммобилизация инулиназы на сверхсшитых сорбентах позволяет многократно использовать полученный гетерогенный биокатализатор при ферментативном производстве фруктозы. Адсорбция белка проведена на полимерном сорбенте [26], мезопористом кремнеземе [27].

В работе Бабаниной А.К. с соавт. [28] представлены методы получения медицинских глин, интеркалированных анальгином и амоксициллином, рассмотрено влияние методики синтеза (соосаждения и гидратации) на степень интеркаляции и кинетику высвобождения активных анионов. Преимущества и недостатки использования медицинских глин для пероральной доставки ЛВ, пролонгация высвобожде-

ния и целенаправленность действия ЛВ, включенного в структуру медицинских глин, рациональный выбор вида глины в качестве носителя лекарственных веществ отражены в работах разных ученых [29–32].

Разработка углеродных сорбционных лекарственных наносистем для применения в ветеринарной практике, а также изучение их физико-химических и токсикологических свойств представлены в работе Пьяновой Л.Г. с соавт. [33].

Полимерные носители помимо использования в гастроэнтерологии нашли широкое применение в офтальмологии и хирургии [34]. Метод получения пленок и капсул посредством чередующейся адсорбции противоположно заряженных полиионов с целью получения сорбционных лекарственных систем на основе хитозана, альгинатов и альбумина представлен в работах Макаревич Н.А. с соавт. [35, 36].

С использованием компьютерного программирования разработана сорбционная лекарственная система в виде контактной линзы с пролонгирующим терапевтическим эффектом. Рассмотрены адсорбция и десорбция ЛВ, определено время насыщения и терапевтического действия линзы, то есть время, в течение которого ЛВ транспортируется из линзы и оказывает терапевтическое действие [37–41].

В различных работах представлена технология создания сорбционной лекарственной системы «полимер-доксорибуцин» [42–43]. Сорбированный доксорибуцин на поверхности полимерного стента замедляет кристаллизацию желчи. Полимер поликапролактон является переносчиком доксорибуцина и эффективен при терапии онкологических заболеваний.

Исследователи из Университета Хельсинки и Ин-

ститута теоретической и экспериментальной биофизики РАН создали костный каркас на основе гидроксипатита, желатина, полипиррола и мезопористого оксид кремния. Каркас содержит адсорбированные антибиотики, подавляющие инфекцию в поврежденной кости, и помогает работать клеткам-восстановителям. Адсорбция антибиотиков позволяет пролонгировать их высвобождение из каркаса до 4 месяцев [44].

Таким образом, использование полимеров в качестве основы для сорбционных лекарственных систем направлено на получение регулируемой фармакокинетики сорбированного ЛВ [45]. Высвобождение ЛВ проходит за счет процессов массопереноса ЛВ с поверхности полимера. При создании полимерных сорбционных лекарственных систем полимер выбирают на основе следующих свойств: биосовместимости, способности к биодеструкции, физических свойств, пористости, удельной поверхности, вида и объема пор, которые позволяют реализовать контролируемое высвобождение ЛВ. В настоящее время полимерные сорбционные лекарственные системы используют при разработке материалов для стентов, глазных пленок, а также других систем с направленной доставкой ЛВ [46–51].

Обзор литературных источников показал широкое использование сорбционных процессов в технологии систем доставки ЛВ. В роли носителей для различных веществ используются следующие сорбенты: активированный уголь, минеральные сорбенты (медицинские глины), синтетические сорбенты (полимеры и их комбинации). На рис. 1 представлена рекомендуемая структура сорбционной лекарственной системы («sorption drug system» – «SDS»).



Рисунок 1 – Структура сорбционной лекарственной системы

Структура сорбционной лекарственной системы состоит из сорбента-носителя, активного фармацевтического ингредиента и вспомогательного вещества, обеспечивающих десорбцию. Десорбция активного фармацевтического ингредиента может способствовать его модифицированному высвобождению.

Указанный эффект обеспечивает постоянную терапевтическую концентрацию, известную скорость высвобождения во времени, устранение побочных эффектов, повышение стабильности [52–54].

На рис. 2 представлена фармакокинетическая модель высвобождения ЛВ в зависимости от дозы.

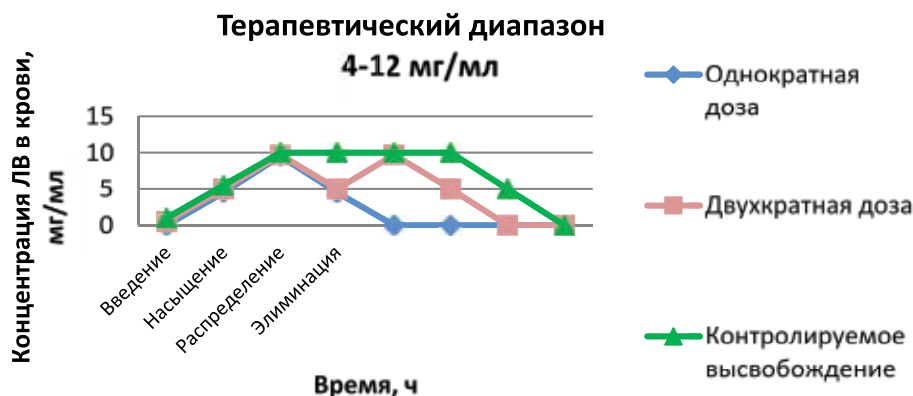


Рисунок 2 – Фармакокинетическая модель высвобождения ЛВ

Использование ЛФ с контролируемым высвобождением является рациональным, т.к. действующее вещество способно оказывать клинический эффект при фармакокинетическом профиле, отличающемся от достигаемого при применении ЛФ с немедленным

высвобождением при одно- или двукратной дозировке (рис. 2).

На рис. 3 представлен механизм действия сорбционной лекарственной системы для применения перорально.

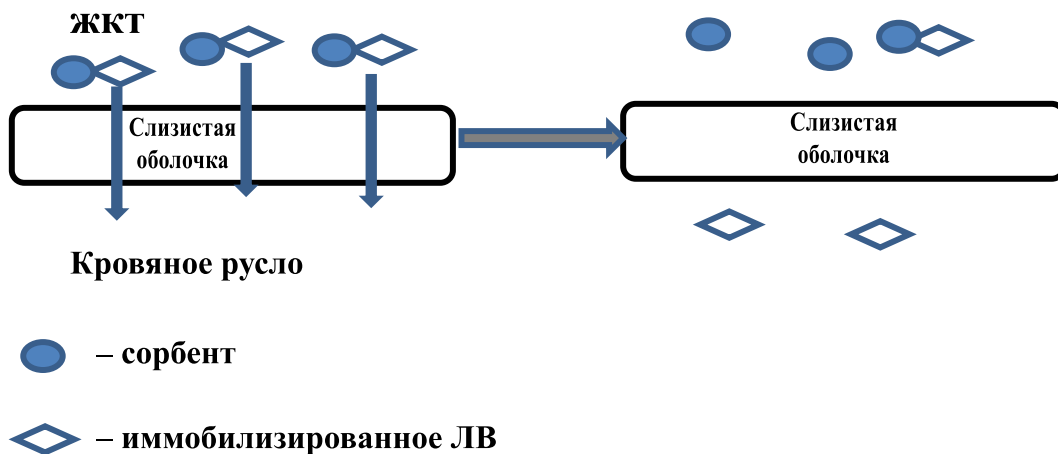


Рисунок 3 – Механизм действия сорбционной лекарственной системы для применения перорально

Как видно из рис. 3, при попадании в желудочно-кишечный тракт, сорбционная лекарственная система десорбирует иммобилизованное ЛВ, которое, накапливаясь возле кишечной стенки, всасывается в кровь. Использование сорбентов-носителей позволит добиться модификации высвобождения ЛВ. На высвобождение ЛВ возможно влияние следующих факторов: структура поверхности сорбента-носителя, концентрация ЛВ в носителе, вид ЛФ, площадь поверхности, размер пор, адсорбционная активность.

В технологии получения сорбционных лекарственных систем для использования *per os* возможно использование только зарегистрированных фарма-

цевтических субстанций с адсорбционным фармакологическим действием. На основе проведенного анализа выявлены следующие группы фармацевтических субстанций, разрешенных к применению в медицинской практике (табл.1) [55–56].

Как видно из табл. 1, в России зарегистрировано 6 групп фармацевтических субстанций, которые используются при производстве лекарственных препаратов – энтеросорбентов. В качестве сорбента-носителя возможно использование следующих сорбентов: активированного угля, смектита диоктаэдрического, кремния диоксида коллоидного, поливинилпирролидона и полиметилсилоксан полигидрата.

Таблица 1 – Характеристика основных групп сорбентов

№ п/п	Группа	Характеристика	Удельная поверхность
1	2	3	4
1	Активированный уголь	Получают из косточковых углей путем очистки и обработки водяным паром для увеличения пористости. Имеет высокоразвитую микропористую поверхность	1,5–200 м ² /г
2	Смектит диоктаэдрический	Получают из минерального сырья путем очистки. Имеет мезопористую поверхность. За счет строения кристаллической решетки обладает ионообменной способностью	до 600 м ² /г
3	Кремния диоксид коллоидный	Получают из высокодисперсного кремнезема. Сорбционные свойства проявляет на поверхности в местах связи оксида кремния с гидроксильными группами	до 400 м ² /г
4	Лигнин гидролизный	Получают путем щелочной обработки лигнина. Имеет макропористую структуру	до 20 м ² /г
5	Поливинилпирролидон	Получают синтетическим путем из мономера винилпирролидона. Обладает ионообменной способностью	200–400 м ² /г
6	Полиметилсилоксана полигидрат	Получают путем поликонденсации гидрогеля метилкремниевой кислоты. Имеет кремнийорганическую пористую структуру. Сорбирует сред- немолекулярные вещества	180–300 м ² /г

Сорбенты имеют различные показатели удельной поверхности, что характеризует количество на их поверхности сорбционных процессов, которые могут протекать одновременно. Лигнин гидролизный получают в виде вторичного сырья после гидролиза лиственных и хвойных пород древесины, он имеет макропористую структуру. Медицинские очищенные глины используют в качестве носителей, использующих поверхностные гидроксильные группы для сорбции органических веществ, а также активные центры внутри кристаллической решетки – для сорбции неорганических веществ. В настоящее время разработанные полимерные сорбционные лекарственные системы имеют ограничения *in vivo* из-за процессов биодеструкции, неизученного метаболизма, низкой или отсутствия растворимости, токсичности. Для решения указанных проблем требуются дополнительные исследования полимеров в качестве носителей для сорбционных лекарственных систем.

Технология получения сорбционных лекарственных систем требует дальнейшего изучения и

разработки методов моделирования, поиска экспериментальных фармакологических моделей и технологических методик, позволяющих получить сорбционную лекарственную форму с модифицированным высвобождением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен обзор использования сорбционных процессов в технологии систем доставки ЛВ. Установлена возможность использования сорбционных процессов в системах доставки ЛВ. Сорбенты выступают в роли носителей для различных лекарственных веществ при приеме *per os*, а также в роли дозаторов различных соединений в организме человека при использовании полимерных систем доставки в виде глазных пленок и стентов. Разработана модель сорбционной лекарственной системы, состоящая из сорбента-носителя, активного фармацевтического ингредиента и вспомогательных веществ, обеспечивающих десорбцию. Десорбция активного фармацевтического ингредиента может способствовать его модифицированному высвобождению.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. / Росстат. М., 2017. 170 с.
2. Бондарев А.В., Линникова О.В., Новикова Н.Б. Обзор фармацевтического рынка России // Международное научно-периодическое издание «Новая наука: современное состояние и пути развития» по итогам науч.-практ. конф., (Оренбург), 30 августа 2016 г. – С. 117–119.
3. Меньшутина Н.В. Наночастицы и наноструктурированные материалы для фармацевтики. Калуга: Изд-во науч. лит-ры Бочкаревой Н.Ф., 2008. – 192 с.
4. Сысуев Б.Б., Плетнева И.В. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций // Вестник ВолГМУ. 2014. – №4 (52). – С. 7–12.
5. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Пармон В.Н., Любарский М.С., Рачковская Л.Н., Бгатов Н.П., Летягин А.Ю. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения // Успехи современной биологии. 2014 – Т. 134, № 3. – С. 236–248.
6. Сакаева И.В., Васильев А.Н., Бунятян Н.Д., Саканян Е.И., Колганов Л.А. Современное состояние вопроса классификации и стандартизации лекарственных форм в Российской Федерации //

- Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012. – №3. – С. 52–55.
7. Леонова М.В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Ч. 2 // Лечебное дело. – 2009. – № 3. – С. 18–25.
 8. Kathe K, Kathalia H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. – Vol. 12, №6. – P. 487–497. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.004>.
 9. Алексеев К.В., Тихонова Н.В., Блынская Е.В., Карбушева Е.Ю., Турчинская К.Г., Михеева А.С., Алексеев В.К., Уваров Н.А. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 4. – С. 43–47.
 10. Рекомендации Коллегии ЕЭК №2 от 16.01.2018 г. «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь».
 11. Волова Т.Г., Севастьянов Е.И., Шишацкая Е.И. Полиоксикалканоаты – биоразрушаемые полимеры для медицины: монограф., 2-е изд., дополн. и перераб. – Красноярск. 2006. – 288 с.
 12. Корочинский А.В., Привалов И.М., Степанова Э.Ф., Сергиенко А.В. Фармакологические исследования лекарственной формы биоспорина, иммобилизованного на микрокапсулах // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – №10 (129). – С. 114–120.
 13. Хорошилова Н.В. Терапевтическая эффективность пробиотиков // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2009. – №6. – С. 100–102.
 14. Препарат Биосорб-Бифидум для нормализации экологии внутренней среды / Ю.И. Бородин, Г.С. Солдатова, В.А. Бурмистров, Л.Н. Рачковская и др. // Проблемы лимфологии и эндоэкологии внутренней среды: Матер. междунар. симп. Новосибирск: НИИКЭЛ СО РАМ. – 1998. – С. 58–59.
 15. Биологические свойства энтеросорбента специфической направленности в условиях ожоговой травмы / В.И. Коненков, Н.П. Богатова. Ю.И. Бородин, М.С. Любарский и др. // Оздоровительная, лечебная и восстановительная медицина. – 2006. – №1. – С. 16–21.
 16. Пористый сорбент с гепатопротекторными свойствами: патент 2329864 РФ № 2006107349/15; заявл. 03.09.06; опубл. 27.07.08, Бюл. № 21.
 17. Коваленко Г.А., Кузнецова Е.В., Ванина М.П. Адсорбция и антифибринолитическая активность эпсилон-аминокапроновой кислоты на углеродсодержащих энтеросорбентах // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. – Т. 32, № 11. – С. 39–42.
 18. Павлов В.В., Плешаков В.П. Использование лимфотропной и сорбционно-апликативной терапии для подготовки раневой поверхности к различным видам кожной пластики // Проблемы клинической и экспериментальной лимфологии: Матер. междунар. конф. – Новосибирск, 1996. – С. 195–199.
 19. Плешаков В.П. Морфофункциональная характеристика лимфатического русла брюшной полости при разлитом гнойном перитоните его лечения с помощью лимфосорбционного дренажа // Проблемы клин. и exper. лимфологии: Матер. междунар. конф. Новосибирск. – 1996. – С. 202–206.
 20. Муруева А.В., Шершнева А.М., Шишацкая Е.И., Волова Т.Г. Исследование полимерных микроносителей, нагруженных противовоспалительными препаратами, для терапии модельных дефектов кожных покровов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – № 5. – С. 614–619.
 21. Буханов В.Д., Шапошников А.А., Везенцев А.И. Сравнительный анализ биохимических и морфологических показателей крови крыс на третьей стадии процесса ранозаживления при лечении фитоминералосорбентами // Научные Ведомости БелГУ. Сер Медицина. Фармация. – 2014. – №26(11). – С. 177–80.
 22. Касанов К.Н., Попов В.А., Успенская М.В., Соловьев В.С., Макин Д.Н., Везенцев А.И., Пономарева Н.Ф., Мухин В.М. Разработка монтмориллонит содержащей матрицы биоактивного сорбирующего раневого покрытия // Научные ведомости БелГУ. Серия: Естественные науки. – 2011. – №3 (98). – С. 168–173.
 23. Луценко В.Д., Шапошников А.А., Круть У.А., Маголин Г.Ф., Луханина Е.М., Иванчикова К.Н., Шевченко Т.С. Обоснование применения биоактивных сорбционно-гелиевых композиций при лечении гнойных ран // Новости хирургии. – 2016. – №3. – С. 222–226.
 24. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Бурмистров В.А., Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П. Препараты высокодисперсного серебра для оздоровительных программ // Лечебная и восстановительная медицина. – Новосибирск: ООО ПК «АртПресс». 2009. Выпуск 2. С. 8–11.
 25. Асанов Б.М., Бейсембаев А.А. Замещение костных полостей сорбционными имплантатами // Проблемы лимфологии и интерстициального массопереноса: матер. научн. конф. – Новосибирск, 2004. – С. 38–39.
 26. Шкутина И.В., Стоянова О.Ф., Селеменев В.Ф. Сверхсшитые сорбенты как носители инулиназы при получении фруктозы // Сорбенты как фактор качества жизни и здоровья: матер. IV междунар. науч. конф. – Белгород, 24–28 сентября 2012 г. – С. 189–193.

27. Sonmez M., Ficai D., Ficai A. Applications of mesoporous silica in biosensing and controlled release of insulin // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 549, № 1–2. – P. 179–200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.037>.
28. Бабанина А.К., Рыльцова И.Г., Лебедева О.Е. Интеркаляционные структуры на основе слоистых двойных гидроксидов как системы доставки лекарственных препаратов // Сорбционные и ионообменные процессы в нано- и супрамолекулярной химии: матер. всерос. науч. конф. с междунар. уч. – Белгород, 22–24 сентября 2014 г. – С. 16–19.
29. Diab R., Canilho N., Pavel I.A., Haffner F.B., Pasc A. Silica-based systems for oral delivery of drugs, macromolecules and cells // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2017. – Vol. 249. – P. 346–362. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.04.005>.
30. Sarvaiya Jayrajsinh, Gauri Shankar, Yadvendra K. Agrawal, Lateef Bakre Montmori Itonitanoclay as a multifaceted drug-delivery carrier: A review // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, – 2017. – Vol. 39. – P. 200–209. DOI: <https://doi.org/10.1180/0009855013640007>.
31. Graycelye R.S., Cavalcantiac M.G., Fonseca E.C. Thiabendazole/bentonites hybrids as controlled release systems // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2019. – V. 176. – P. 249–255. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.12.030>.
32. Beissebekov M., Kayralapova R., Kudaybergenova G. Organo-mineral carriers of medicinal substances // *Chemical Bulletin of Kazakh National University*. – 2012. – Vol. 3. – P. 197–202. DOI: https://doi.org/10.15328/chemb_2012_3197-202.
33. Пьянова Л.Г., Герунова Л.К., Лихолобов В.А., Седанова А.В. Создание и перспективы использования модифицированных сорбентов в ветеринарной медицине // *Вестник ОмГАУ*. – 2016. – №2 (22). – С. 138–146.
34. Болотова Г.В. Полимерные носители для противотуберкулезных лекарственных средств на основе хитозана // *Молодой ученый*. – 2010. – Т. 2, №5. – С. 208–210.
35. Макаревич Н.А., Богданович Н.И., Бубнова И.И., Лагунова Е.А. Полиионная сборка на основе биополиэлектролитов // Сорбционные и ионообменные процессы в нано- и супрамолекулярной химии: матер. всерос. науч. конф. с междунар. уч. – Белгород, 22–24 сентября 2014. – С. 67–72.
36. Макаревич Н.А., Бойцова Т.А., Бровко О.С., Паламарчук И.А. Полиэлектролитные комплексы на основе лигносульфонатов и хитозана в системе очистки сточных вод целлюлозно-бумажных предприятий // *Вода: химия и экология*. – 2009. – № 7. – С. 23–29.
37. Жилиякова Е.Т., Новиков О.О., Акопова В.В. Исследование поверхности и морфологии мягких контактных линз с целью создания офтальмологической терапевтической системы доставки лекарственных препаратов к тканям глаза // *Научные ведомости БелГУ*. – 2010. – № 22(93). – С. 73–76.
38. Акопова В.В. Мягкие контактные линзы как возможное средство доставки лекарственных средств // *Современные наукоемкие лечебные и фармацевтические технологии для офтальмологии: сб. материалов Всерос. шк.-семинара, 28 сент.-1 окт. 2009 г. / БелГУ ; под ред. Е.Т. Жилиякова [и др.]*. – Белгород, 2009. – С. 7–11.
39. Акопова В.В. Изучение поверхности и структуры мягких контактных линз с целью создания офтальмологической терапевтической системы доставки лекарственного препарата к тканям глаза // *Нано- и супрамолекулярная химия в сорбционных и ионообменных процессах: матер. всерос. конф. с элементами науч. шк. для молодежи, 14–17 сент. 2010 г. / БелГУ; под ред. А. И. Везенцева*. – Белгород, 2010. – С. 9–12.
40. Жилиякова Е.Т., Наплеков Д.К. Изучение возможности создания комбинированного лекарственного средства для лечения глаукомы, осложненной миопией // *Молодой ученый*. – 2014. – №19. – С. 107–109.
41. Жилиякова Е.Т., Новиков О.О., Акопова В.В., Попов Н.Н., Гончаров И.Ю., Бондарев А.В. Исследование поверхности и морфологии мягких контактных линз с целью создания офтальмологической терапевтической системы доставки лекарственного препарата к тканям глаза // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. – 2010. – №22 (93). – С. 73–76.
42. Бебуришвили А.Г., Запороцкова И.В., Спиридонов Е.Г., Мандриков В.В., Шинкарев Р.А. О возможности создания нового лекарственного покрытия на поверхности билиарного стента // *Вестник ВолгГМУ*. – 2014. – №2(50). – С. 123–130.
43. Nizaa E., Castro-Osmaa J.A., Alonso-Moreno P.C. Assessment of doxorubicin delivery devices based on tailored bare polycaprolactone against glioblastoma // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2019. – Vol.558. – P. 110-119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.079>.
44. Григорьева М.В. Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных соединений // *Biotechnol. acta*. – 2011. – № 2. – С. 9–23.
45. Glangchai L.C., Caldorera M.M., Shi L., Roy K. Nanoimprint lithography based fabrication of shape specific, enzymatically triggered smart nanoparticles // *Journal of Controlled Release*. – 2008. – V. 125. – P. 263–272. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.10.021>.
46. HuanPengac, XiaobinHuangb, Andrea Melleacetc

- Redox-responsive degradable prodrugnanogels for intracellular drug delivery by crosslinking of amine-functionalized poly(N-vinylpyrrolidone) copolymers // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2019. – V. 540. – P. 612–622. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2019.01.049>.
47. Erdoğar N., Akkin S., Bilensoy E. Nanocapsules for Drug Delivery: An Updated Review of the Last Decade // *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. – 2018. – Vol. 12. – P. 252–266. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1872211313666190123153711>.
48. Mundargi R.C., Babu V.R., Rangaswamy V. et al. Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly(D,L-lactide co glycolide) and its derivatives // *Ibid.* – 2008. – V. 125. – P. 193–209. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.09.013>.
49. Григор'єва М.В., Гладир І.І., Галатенко Н.А. Цефазолін-наповнені поліуретанові носії // *Укр. хім. журн.* – 2002. – Т. 68, № 4. – С. 125–127.
50. Григорьева М. В., Мазур Л. М., Галатенко Н. А. и др. Изучение свойств полимерной композиции на основе сетчатого полиуретана с пролонгированным антинаркотическим действием // *Полімер. журн.* – 2004. – Т. 26, № 4. – С. 254–259.
51. Blaesi A.H., Saka N. Microstructural effects in drug release by solid and cellular polymeric dosage forms: A comparative study // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* – 2017. – №80. – P. 715–727. DOI: 10.1016/j.msec.2017.05.080.
52. Bajpai A.K., Shukla S.K., Bhanu S., Kankane S. Responsive polymers in controlled drug delivery // *Progress in Polymer Science*. – 2008. – V.33. – P.1088-1118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2008.07.005>.
53. Соснов А.В., Иванов Р.В., Балакин К.В., Шоболов Д.Л., Федотов Ю.А., Калмыков Ю.М. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро- и наночастиц // *Качественная клиническая практика: новые лекарственные средства и технологии*. – 2008. – № 2. – С. 4–12.
54. Malafaya P.B., Silva G.A., Reis R.L. Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2007. – P. 207–233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.03.012>.
55. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения РФ. М., 2018. Режим доступа: <http://grls.gosminzdrav.ru>.
56. Жилиякова Е.Т., Бондарев А.В. Обзор российских энтеросорбционных лекарственных средств // *Ремедиум*. – 2014. – №10. – С. 40–47. DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2014-10-40-47>.

Конфликт интересов

Между авторами конфликта интересов нет.

Авторы

Бондарев Александр Васильевич – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель, кафедра фармацевтической технологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет. E-mail: alexbond936@yandex.ru

Жилиякова Елена Теодоровна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru