

Химия и технология лекарственных препаратов
и биологически активных соединений
Chemistry and technology of medicinal compounds
and biologically active substances

УДК 615.074

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2026-21-3-332-344>

EDN XMULRG



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Разработка физиологически релевантного метода анализа назального спрея с использованием имитированной носовой слизи

Ю.М. Домнина✉, А.С. Карпова, С.А. Кедик

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119454 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: domnina.yulia@mail.ru

Аннотация

Цели. В настоящее время при разработке лекарственных препаратов в форме назального спрея применяются методы исследования лекарственной формы, которые не позволяют в полной мере оценить поведение лекарственного средства после высвобождения из упаковки, включая его распределение, удержание и проницаемость через слизистую оболочку. Существующие *in vitro* модели, как правило, игнорируют ключевой фактор — взаимодействие препарата с назальной слизью, что значительно снижает их прогностическую способность и релевантность условиям *in vivo*. Целью данной работы являлась разработка физиологически обоснованного метода анализа, который восполняет этот методический пробел за счет использования репрезентативных составов имитированной назальной слизи для оценки ключевых параметров поведения спрея.

Методы. Водородный показатель исследуемых составов определяли потенциометрически в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания, ОФС.1.2.3.0032, с использованием рН-метра (Эконикс-Эксперт, Россия) с электродом стеклянным ЭСК-10601 (Измерительная техника, Россия). Измерение динамической вязкости исследуемых составов проводили на ротационном вискозиметре Brookfield DV2T RV (Brookfield, США), снабженном термостатируемой измерительной ячейкой типа коаксиальных цилиндров в диапазоне температур 25–37°C. Измерение угла смачивания исследуемых составов проводили методом лежащей капли с использованием прибора Krüss EasyDrop Standard (Германия). Оценку распределения назальных спреев по модельной поверхности проводили на силиконовой модели человеческого носа (Koken Co. Ltd., Токио, Япония).

Результаты. Разработаны и охарактеризованы репрезентативные составы имитированной назальной слизи, которые достоверно воспроизводят ключевые физико-химические и реологические свойства назального секрета человека в состоянии нормы и при патологическом воспалении. Создана и апробирована экспериментальная модель, сочетающая анатомическую силиконовую модель носовой полости с нанесенным слоем имитированной назальной слизи. Показано, что разработанная модель позволяет количественно оценивать ключевые параметры, такие как распространение и зона покрытия лекарственного вещества при контакте со слизью разной вязкости. Данная модель является физиологически релевантной платформой для изучения назальных спреев при разработке лекарственной формы.

Выводы. Предложен подход, который представляет собой ценный инструмент для оптимизации состава и дизайна назальных спреев, позволяя проводить сравнительный анализ в условиях, максимально приближенных к физиологическим.

Ключевые слова

имитированная носовая слизь, назальный препарат, интраназальное введение, распределение в назальной полости

Поступила: 27.10.2025
Доработана: 28.11.2025
Принята в печать: 14.04.2026

Для цитирования

Домнина Ю.М., Карпова А.С., Кедик С.А. Разработка физиологически релевантного метода анализа назального спрея с использованием имитированной носовой слизи. *Тонкие химические технологии*. 2026;21(3):332–344. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2026-21-3-332-344>

RESEARCH ARTICLE

Development of a physiologically relevant method for nasal spray analysis using simulated nasal mucus

Yuliya M. Domnina✉, Anastasia S. Karpova, Stanislav A. Kedik

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119454 Russia

✉ Corresponding author; e-mail: domnina.yulia@mail.ru

Abstract

Objectives. Current methods for testing nasal spray dosage forms during development fail to fully assess the behavior of the drug following its release from the container, including subsequent distribution, retention, and permeability across the mucosal barrier. Existing *in vitro* models typically overlook the critical factor of drug interaction with nasal mucus, which substantially limits their predictive power and physiological relevance. The study set out to develop a physiologically based analytical method that addresses this gap by employing representative simulated nasal mucus compositions to evaluate the key performance parameters of the spray.

Methods. The pH of the investigated compositions was determined potentiometrically in accordance with the requirements of the 15th Russian State Pharmacopoeia, OFS.1.2.3.0032, using a pH meter (*Econix-Expert*, Russia) equipped with an ESK-10601 glass electrode (*Izmeritelnaya Tekhnika*, Russia). The dynamic viscosity of the compositions was measured using a Brookfield DV2T RV rotational viscometer (*Brookfield*, USA) with a thermostatically controlled measuring unit of the coaxial cylinder type within a temperature range of 25–37°C. The contact angle was determined by the sessile drop method using an EasyDrop Standard instrument (*Krüss*, Germany). The distribution of nasal sprays was evaluated with a silicone model of the human nasal cavity (*Koken Co. Ltd.*, Japan).

Results. Representative simulated nasal mucus compositions were developed and characterized that reliably reproduce the key physicochemical and rheological properties of human nasal secretions under both normal and pathologically inflamed conditions. An experimental setup combining an anatomical silicone nasal cavity model with an applied layer of simulated nasal mucus was created and validated. The developed model permits quantitative assessment of key parameters, such as the distribution and coverage area of the drug substance upon contact with mucus of varying viscosity. As such, it provides a physiologically relevant platform for studying nasal sprays during dosage form development.

Conclusions. The proposed approach offers a valuable tool for optimizing the composition and design of nasal sprays, enabling comparative analysis under conditions that closely mimic physiological realities.

Keywords

simulated nasal mucus, nasal drug delivery, intranasal administration, nasal cavity distribution

Submitted: 27.10.2025

Revised: 28.11.2025

Accepted: 14.04.2026

For citation

Domnina Yu.M., Karpova A.S., Kedik S.A. Development of a physiologically relevant method for nasal spray analysis using simulated nasal mucus. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2026;21(3):332–344. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2026-21-3-332-344>

ВВЕДЕНИЕ

Первым физиологическим барьером для защиты дыхательных путей является слизистая оболочка полости носа, которая в здоровом состоянии вырабатывает некоторое количество носовой секреции [1, 2].

Избыточное количество носовой секреции выделяется пациентами, страдающими различными заболеваниями слизистой носа, такими, как аллергический ринит, синусит и респираторная вирусная инфекция. Носовая секреция примерно на 95% состоит из воды, содержит около 2.5% гликопротеинов,

1–2% электролитов, таких как лизоцим, лактоферрин и возможные жидкие фракции, похожие на поверхностно-активные вещества [3–6]. Важными параметрами носовой секреции являются вязкость, водородный показатель (рН), адгезия и текучесть, устанавливающиеся по качественным и количественным характеристикам гликопротеинов [3, 4, 6, 7].

Интраназальная доставка лекарственных средств обладает рядом преимуществ, таких как повышенная биодоступность, высокая скорость развития системного эффекта, простота и удобство повседневного использования [3–8], поэтому в настоящее время активно ведутся разработки различных составов назальных лекарственных препаратов. Назальные спреи являются актуальной лекарственной формой для доставки лекарственных средств местного и системного действия, а также для доставки лекарственных препаратов в центральную нервную систему [9] и вакцинации. При разработке состава для интраназального введения стоит учитывать не только строение человеческого носа, но и такие факторы, как взаимодействие лекарственного препарата с носовой секрецией, форма факела распыла, характеристика носовой слизи в зависимости от вида и стадии заболевания человека, например, от водянистых и жидких выделений у здоровых людей до густых и вязких у людей с патологическими изменениями [10, 11].

В настоящее время возможные методы анализа описываемой лекарственной формы *in vitro* включают в себя исследование статистического отпечатка факела распыла назального спрея на бумаге или пластине с тонким слоем сорбента, а также изучение поведения состава назального спрея после высвобождения из насадки на силиконовой модели человеческого носа [12–14]. Также известны подходы к исследованию проницаемости составов назальных спреев [15]. Однако данные методы недостаточно характеризуют и предсказывают поведение состава назального лекарственного препарата при его взаимодействии с носовой секрецией человека по следующим причинам:

1. Пренебрежение влиянием ключевого биологического барьера. Стандартные среды для тестирования (например, дистиллированная вода или фосфатные буферы) кардинально отличаются от реальной носовой слизи по своим реологическим, поверхностным и биохимическим свойствам. Отсутствие в них муцинов — основных гликопротеинов слизи — приводит к некорректной оценке таких критически важных параметров, как распределение и удержание препарата на слизистой оболочке полости носа, высвобождение активного вещества, а также стабильность лекарственной формы в процессе применения.

2. Отсутствие физиологической релевантности при патологиях. Свойства назальной слизи значительно меняются при заболеваниях. При аллергическом рините или синусите слизь становится более густой и вязкой из-за изменения состава и концентрации муцинов [16]. Методы, использующие унифицированную среду (или не использующие ее совсем), не позволяют оценить, как спрей будет работать у пациента в остром состоянии, когда доставка лекарства наиболее критична.
3. Низкая прогностическая способность для системной доставки. Для препаратов, предназначенных для системного действия или доставки в центральную нервную систему, первоочередной задачей является преодоление слизистого барьера и последующее всасывание через слизистую оболочку. Стандартные методы не позволяют количественно оценить этот ключевой этап.

В свете вышеизложенного, очевидна необходимость в создании релевантной *in vitro* модели, которая бы воспроизводила не только анатомию носовой полости, но и ее первичный биологический барьер — назальную слизь. Разработка стандартизированного состава имитированной носовой слизи, адекватно отражающего ключевые физико-химические свойства как здоровой, так и патологической слизи, позволила бы заполнить существующий методический пробел.

Таким образом, целью настоящей работы являлась разработка физиологически релевантного метода анализа назальных спреев, основанного на использовании стандартизированных составов имитированной носовой слизи, воспроизводящих условия как здоровой слизистой оболочки, так и состояния при патологическом воспалении.

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить следующие задачи: разработать и изучить характеристики модельных составов здоровой и патологической назальных секреций, пригодных для тестирования назальных спреев, провести изучение взаимодействия капель назального спрея и имитированного назального секрета.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1.1. Материалы

Объектами исследования являлись здоровая и патологическая имитированные носовые слизи, в составы которых входили следующие компоненты: гиалуроновая кислота, высокомолекулярная, 1200 кДа (*Lindera*, Китай); лактоферрин Proferrin (*Ingredia*, Франция); лизоцима гидрохлорид (*PROQUIGA*, Испания); натрия хлорид 0.9% (*ФКП «Армавирская*

биофабрика», Россия); камедь рожкового дерева (*LBG Sicilia*, Италия); додецилсульфат натрия (*Panreac AppliChem*, Испания; *ООО «Химмед»*, Россия), а также противовирусные назальные спреи.

Назальный спрей налтрексона гидрохлорида (далее — спрей 1) включает активное вещество — налтрексона гидрохлорид (*Aspen Oss B.V.*, Нидерланды) и вспомогательные вещества: полоксамер Kolliphor P 407 (*Geismar*, США, № GNA 18721 D, NF-USP/Ph. Eur), кислоты лимонной моногидрат, х.ч. (*ООО «Химмед»*, Россия), натрия хлорид, х.ч. (ГОСТ 4233-77¹, *ООО «Химмед»*, Россия), бензалкония хлорид (*Unilab Chemicals and Pharmaceuticals Pvt. Ltd.*, Индия, USP), воду очищенную (Государственная Фармакопея Российской Федерации, ФС.2.2.0020) [13].

Противовирусный назальный спрей (далее — спрей 2) на основе аминокaproновой кислоты и сополимера *N*-винилпирролидона с 2-метил-5-винилпиридином включает активные компоненты: аминокaproновую кислоту (*ООО «Полисинтез»*, Россия), сополимеры 2-метил-5-винилпиридина и *N*-винилпирролидона (*АО «ИФТ»*, Россия) и вспомогательные вещества: калия дигидрофосфат (ГОСТ 4198-75², *ООО «Химмед»*, Россия), дина-трия гидрофосфат (ГОСТ 4172-76³, *ООО «Химмед»*, Россия), бензалкония хлорид (Европейская Фармакопея, *Sigma-Aldrich*, США), воду очищенную (Государственная Фармакопея Российской Федерации, ФС.2.2.0020) [14].

Оценку распределения назальных спреев проводили на силиконовой модели человеческого носа (*Koken Co. Ltd.*, Токио, Япония) с использованием дозирующего устройства насадки-распылителя с защитным колпачком, объемом высвобождаемой дозы 100 мкл, модель IFR0198-182 (*Bona Pharma*, Китай) и флакона объемом 5 мл из полиэтилена высокого

давления с защелкивающейся/обжимной горловиной (*Bona Pharma*, Китай).

Для проведения исследований дополнительно применяли пластины тонкослойной хроматографии (ТСХ), силикагель СТХ-1А (*Sorbfil*, Россия) тестовые подложки: полиэтилентерефталат (ПЭТФ, ГОСТ Р 51695-2000⁴), тефлон (ГОСТ 10007-80⁵), полиметилметакрилат (ПММА, ГОСТ 17622-72⁶).

В качестве красителя для назальных спреев использовали метиленовый синий (ч.д.а., *ООО «Химмед»*, Россия).

1.2. Методы

Имитированную носовую секрецию характеризовали по следующим параметрам: водородному показателю, динамической вязкости, углу смачивания, поверхностному натяжению, работе адгезии.

Водородный показатель исследуемых составов определяли потенциометрически в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания, ОФС.1.2.3.0032, с использованием рН-метра (*Эконикс-эксперт*, Россия) с электродом стеклянным ЭСК-10601 (*Измерительная техника*, Россия).

Измерение динамической вязкости исследуемых составов проводили на ротационном вискозиметре Brookfield DV2T RV (*Brookfield*, США) снабженном термостатируемой измерительной ячейкой типа коаксиальных цилиндров в диапазоне температур 25–37°C. Образец объемом 5 мл переносили в измерительную ячейку и термостатировали в течение 15 мин, после чего измеряли вязкость при постоянной скорости сдвига. Испытание проводили с использованием шпинделей SC₄-18 и SC₄-16 при скоростях сдвига 29 и 18 с⁻¹ соответственно.

¹ ГОСТ 4233-77. Межгосударственный стандарт. Реактивы. Натрий хлористый. Технические условия. М.: Стандартинформ; 2008. [GOST 4233-77. Interstate Standard. Reagents. Sodium chloride. Specifications. Moscow: Standartinform; 2008 (in Russ.).]

² ГОСТ 4198-75. Межгосударственный стандарт. Реактивы. Калий фосфорнокислый однозамещенный. Технические условия. М.: Стандартинформ; 2010. [GOST 4198-75. Interstate Standard. Reagents. Potassium dihydrogen phosphate. Specifications. Moscow: Standartinform; 2010 (in Russ.).]

³ ГОСТ 4172-76. Государственный стандарт Союза ССР. Реактивы. Натрий фосфорно-кислый двузамещенный 12-водный. Технические условия. М.: Издательство стандартов; 1977. [GOST 4172-76. State Standard of the USSR. Reagents. Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate. Specifications. Moscow: Izdatelstvo standartov; 1977 (in Russ.).]

⁴ ГОСТ Р 51695-2000. Государственный стандарт Российской Федерации. Полиэтилентерефталат. Общие технические условия. М.: Стандартинформ; 2008. [GOST R 51695-2000. State Standard of the Russian Federation. Poly(ethylene terephthalate). General specifications. Moscow: Standartinform; 2008 (in Russ.).]

⁵ ГОСТ 10007-80. Межгосударственный стандарт. Фторопласт-4. Технические условия. М.: Стандартинформ; 2005. [GOST 10007-80. Interstate Standard. Polytetrafluoroethylene. Specifications. Moscow: Standartinform; 2005 (in Russ.).]

⁶ ГОСТ 17622-72. Государственный стандарт Союза ССР. Стекло органическое техническое. Технические условия. М.: Государственный комитет СССР по стандартам; 1972. [GOST 17622-72. State Standard of the USSR. Industrial organic plastic. Specifications. Moscow: USSR State Committee on Standards; 1972 (in Russ.).]

Измерение угла смачивания исследуемых составов проводили методом лежащей капли с использованием прибора Kruss EasyDrop Standart (KRÜSS, Германия). Исследование осуществляли на шести подложках: ПЭТФ, тефлон, силикагель, силикон, ПММА, при условиях: объем 4 мкл, скорость дозирования 0.16 мл/мин, температура 25.0–28.0°C. Обработку результатов и расчет свободной поверхностной энергии проводили по модели Оуэнса – Вендта – Рабел – Келби⁷. Работу адгезии W имитированных слез к тестовым подложкам вычисляли по формуле (1)

$$W = \gamma_{\text{ж}}^{\Sigma} (1 + \cos \theta), \quad (1)$$

где $\gamma_{\text{ж}}$ — поверхностное натяжение жидкости или имитированных слез, θ — угол смачивания.

Приготовление окрашенных растворов назальных спреев проводили путем добавления красителя метиленовый синий в объеме 0.5 мл к составам спреев объемом 5 мл с последующим перемешиванием до однородного состояния.

В ходе данной работы были охарактеризованы следующие подложки: ПЭТФ, тефлон, силикагель, силикон, ПММА с помощью определения угла смачивания методом измерения лежащей капли с использованием прибора для измерения краевого угла Kruss EasyDrop Standart. Исследование проводили с использованием тестовых жидкостей — воды дистиллированной и диодметана — при следующих параметрах: объем 4 мкл, скорость дозирования 0.16 мл/мин, температура 25.0 ± 1°C.

Исследование распределения назальных спреев проводили посредством распыления подкрашенных назальных спреев на предварительно подготовленную силиконовую модель носа. Подготовка силиконовой модели носа заключалась в равномерном нанесении слез (здоровая имитированная слезь, патологическая имитированная слезь) с помощью кисти. Назальный спрей приводили в действие вручную под углом 45° к горизонтальной поверхности, на которую была установлена силиконовая модель носа, при глубине введения насадки в отверстие носа 5 мм. Фото и видео фиксация распределения назальных спреев на силиконовой модели проводилась с помощью вертикально-зафиксированной видеокамеры. Обработка полученных результатов

проводилась с помощью Adobe Photoshop версии 21, 2020 года.

Для оценки поведения растворов назальных спреев было проведено испытание на определение скорости стекания капли назального спрея на подложках из ПММА с носовыми слизями и без них: имитированные здоровую и патологическую носовые слизи наносили с помощью кисти равномерным слоем на поверхность подложки. На подложке предварительно отметили место размещения капли и фиксированное расстояние, равное двум сантиметрам. После чего наносили каплю назального спрея при горизонтальном положении подложки. Далее подложку поворачивали на 90° так, чтобы она была размещена вертикально в пространстве. Цифровая камера была размещена вертикально напротив подложки на фиксированном расстоянии и использовалась для записи стекания назальных спреев. За скорость стекания принимали отношение пройденного пути каплей ко времени стекания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе были выбраны и приготовлены прототипы носовой слизи [17–19] (табл. 1). Компоненты состава носовой слизи взяты из материалов работы Ильина с соавторами [19]. Затем состав скорректирован таким образом, чтобы добиться необходимых свойств здоровой и патологической [20, 21] слез. Здоровую носовую слизь имитировали путем добавления гиалуроновой кислоты 3.5 мг/мл, лизоцима гидрохлорида 2.5 мг/мл и лактоферрина 5.0 мг/мл к изотоническому 0.9%-ному раствору натрия хлорида. Патологическую носовую слизь имитировали путем приготовления додецилсульфата натрия 1.73 мг/мл и камеди рожкового дерева 8 мг/мл в физиологическом растворе.

Предварительно было показано, что для составов характерно практически ньютоновское поведение (рис. 1). В связи с этим дальнейшие вискозиметрические исследования были проведены при различных скоростях сдвига так, чтобы крутящий момент находился в диапазоне от 10 до 90%.

Для выбранных прототипов были определены значения pH и динамической вязкости при температуре 35°C (табл. 2).

⁷ Жаворонок Е.С., Домнина Ю.М., Кедик С.А. *Физико-химические методы исследования биологически активных соединений и вспомогательных материалов*: Лабораторный практикум. М.: МИРЭА – Российский технологический университет; 2023. ISBN 978-5-7339-1953-9. [Zhavoronok E.S., Domnina Yu.M., Kedik S.A. *Physicochemical methods for studying biologically active compounds and auxiliary materials*: Laboratory workshop. Moscow: MIREA – Russian Technological University; 2023, 50 p. (in Russ.). ISBN 978-5-7339-1953-9.]

Таблица 1. Прототипы модельных составов имитированных здоровой и патологической слизи

Table 1. Prototypes of model compositions of simulated healthy and pathological mucus

Компонент Component	Концентрация, мг/мл Concentration, mg/mL	
	Здоровая имитированная слизь Simulated healthy mucus	Патологическая имитированная слизь Pathological mucus
Гиалуроновая кислота, высокомолекулярная Hyaluronic acid, high-molecular weight	1.0	–
Лактоферрин Lactoferrin	5.0	–
Лизоцима гидрохлорид Lysozyme hydrochloride	2.5	–
Камедь рожкового дерева Locust bean gum	–	8.0
Додецилсульфат натрия Sodium dodecyl sulfate	–	1.73
Натрия хлорид 0.9% Sodium chloride 0.9%	1.0	1.0

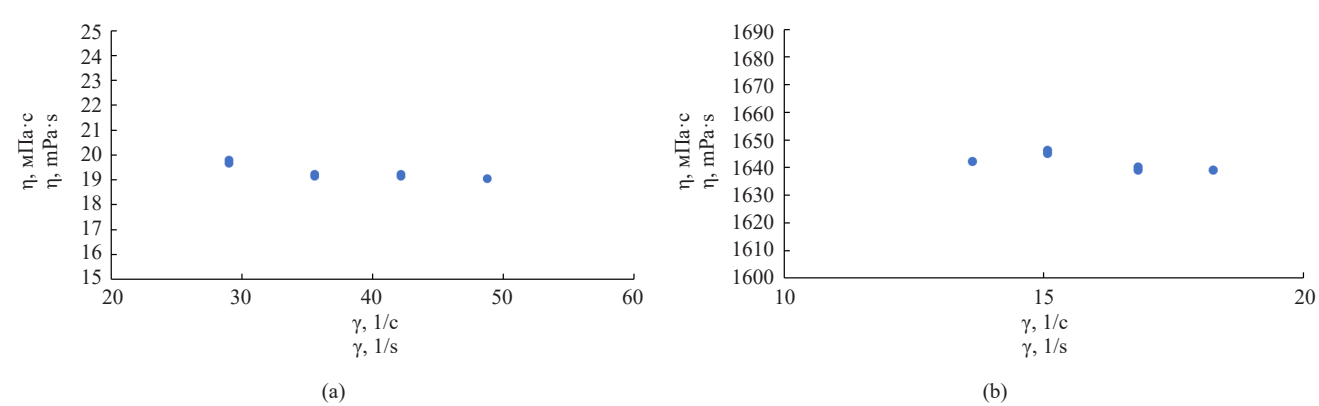


Рис. 1. Зависимость динамической вязкости от скорости сдвига при температуре 35°C: (a) для здоровой имитированной носовой слизи, (b) для патологической имитированной слизи

Fig. 1. Dependence of dynamic viscosity on shear rate at a temperature of 35°C: (a) for healthy simulated nasal mucus, (b) for pathological simulated mucus

Таблица 2. Значения pH и динамической вязкости для прототипов модельных составов

Table 2. pH and dynamic viscosity values for prototype model compositions

Прототип Prototype	pH	Динамическая вязкость, мПа·с Dynamic viscosity, mPa·s
Здоровая носовая слизь Simulated healthy mucus	4.9	19
Патологическая носовая слизь Pathological mucus	7.0	1430

Из литературных данных [20] известно, что динамическая вязкость для здоровой носовой слизи составляет около 13 мПа·с и для патологической носовой слизи составляет около 1400 мПа·с. Водородный показатель для здоровой носовой слизи находится в диапазоне от 4.5 до 6.5, а для патологической носовой слизи он повышается до 7.95 [21]. Следовательно, необходимо было провести корректировку составов для достижения оптимальных значений динамической вязкости. С этой целью были приготовлены составы в соответствии с табл. 3 и проведено измерение динамической вязкости и водородного показателя.

Таблица 3. Составы здоровой и патологической имитированных носовых слизей

Table 3. Composition of healthy and pathological simulated nasal mucus

Здоровая имитированная слизь Simulated healthy mucus					Параметры Parameters	
Компонент Component	Гиалуроновая кислота, мг/мл Hyaluronic acid, mg/mL	Лактоферрин, мг/мл Lactoferrin, mg/mL	Лизоцим гидрохлорид, мг/мл Lysozyme hydrochloride, mg/mL	Натрия хлорид 0.9%, мг/мл Sodium chlorid 0.9%, mg/mL	pH	Динамическая вязкость, мПа·с, $T = 35^{\circ}\text{C}$ Dynamic viscosity, mPa·s, $T = 35^{\circ}\text{C}$
Состав 1 Composition 1	1.0	5.0	2.5	1.0	4.7	1.3
Состав 2 Composition 2	3.0	5.0	2.5	1.0	4.9	9.8
Состав 3 Composition 3	3.5	5.0	2.5	1.0	4.9	18.6
Состав 4 Composition 4	4.0	5.0	2.5	1.0	4.8	28
Патологическая имитированная слизь Pathological mucus					Параметры Parameters	
Компонент Component	Камедь рожкового дерева, мг/мл Locust bean gum, mg/mL	Додецилсульфат натрия, мг/мл Sodium dodecyl sulfate, mg/mL	Натрия хлорид 0.9%, мг/мл Sodium chloride 0.9%, mg/mL		pH	Динамическая вязкость, мПа·с, $T = 35^{\circ}\text{C}$ Dynamic viscosity, mPa·s, $T = 35^{\circ}\text{C}$
Состав 1 Composition 1	2.0	1.73	1.0		6.7	90
Состав 2 Composition 2	10.0	1.73	1.0		7.2	1980
Состав 3 Composition 3	20.0	1.73	1.0		7.0	≥ 4000
Состав 4 Composition 4	6.0	1.73	1.0		6.8	872
Состав 5 Composition 5	7.0	1.73	1.0		6.9	1235
Состав 6 Composition 6	8.0	1.73	1.0		7.0	1430

Таким образом, для составов 3 (здоровая имитированная слизь) и 6 (патологическая имитированная слизь) характерны оптимальные значения pH и динамической вязкости.

На следующем этапе необходимо оценить смачиваемость разработанных составов носовой слизи жидкостями назальных спреев. Это достаточно сложная задача, которую мы разбили на несколько стадий: предварительно по стандартным тестовым жидкостям (воде и диодметану) были охарактеризованы подложки, которые, в свою очередь, выступили в качестве тестовых для определения поверхностной энергии носовых слизей. На основе информации о поверхностной

энергии слизи и поверхностном натяжении жидкости спреев можно рассчитать угол смачивания спреями слизи и оценить адгезионные характеристики их взаимодействия, существенные для оценки удерживания спрея на поверхности слизистой.

На первой стадии этой работы были измерены краевые углы капель тестовых жидкостей на полимерных подложках и определены свободные поверхностные энергии подложек и их полярные и дисперсионные составляющие (табл. 4). В качестве дополнительной подложки использована пластина ТСХ в связи с тем, что как правило ее используют для оценки стекания назальных спреев [22].

Таблица 4. Свободная поверхностная энергия подложек и ее полярная и дисперсионная составляющие при 25°C

Table 4. Free surface energy of substrates and its polar and dispersion components at 25°C

Параметр Parameter	ПЭТФ PETP	Тефлон Teflon	Пластина ТСХ TLC plate	Силикон модели носа Nose model silicone	ПММА PMMA
$\gamma_{\text{ТВ}}^{\text{P}}$, мН/м $\gamma_{\text{sol}}^{\text{P}}$, mN/m	8.24	1.51	29.40	29.26	1.05
$\gamma_{\text{ТВ}}^{\text{D}}$, мН/м $\gamma_{\text{sol}}^{\text{D}}$, mN/m	42.35	30.36	50.80	1.53	40.80
$\gamma_{\text{ТВ}}^{\Sigma}$, мН/м $\gamma_{\text{sol}}^{\Sigma}$, mN/m	50.59	31.87	80.2	30.79	41.85

Примечание: PETP — polyethylene terephthalate; TCL — thin-layer chromatography; PMMA — polymethylmethacrylate.

Далее на каждую подложку были нанесены имитированные составы, измерены краевые углы, рассчитаны свободные поверхностные энергии и работа адгезии к подложкам (табл. 5).

Таблица 5. Характеристика имитированных слизей и работа адгезии W к различным подложкам

Table 5. Characteristics of simulated mucus and work of adhesion W to various substrates

Параметр Parameter	Здоровая имитированная слизь Simulated healthy mucus	Патологическая имитированная слизь Pathological mucus
$\gamma_{\text{ж}}^{\text{P}}$, мН/м $\gamma_{\text{liq}}^{\text{P}}$, mN/m	14.0	27.1
$\gamma_{\text{ж}}^{\text{D}}$, мН/м $\gamma_{\text{liq}}^{\text{D}}$, mN/m	62.1	19.2
$\gamma_{\text{ж}}^{\Sigma}$, мН/м $\gamma_{\text{liq}}^{\Sigma}$, mN/m	76.1	46.3
W (ПЭТФ), мН/м W (PETP), mN/m	5.2	43.5
W (тефлон), мН/м W (teflon), mN/m	151.3	77.0
W (пластина ТСХ), мН/м W (TLC plate), mN/m	28.3	21.6
W (силиконовая модель носа), мН/м W (silicone nose model), mN/m	125.2	77.6
W (ПММА), мН/м W (PMMA), mN/m	138.1	39.7

Видно, что патологическая имитированная слизь более полярна, чем здоровая, но ее общая поверхностная энергия заметно меньше, чем у здоровой за счет уменьшения дисперсионной составляющей. Это обуславливает различные значения работы адгезии между слизями и модельными подложками (табл. 5). Следует отметить, что работа адгезии пластин ТСХ к составам имитированных слизей наименьшая, так что их нельзя считать пригодными в качестве носителей слизи в последующих экспериментах.

Таким образом, подобраны и охарактеризованы оптимальные составы носовых слизей, пригодные для проведения тестов *in vitro*, которые использовали для проведения дальнейших исследований составов назальных спреев.

Для оценки взаимодействия назальных спреев с имитированными назальными слизями методом лежащей капли на уже охарактеризованных тестовых подложках (табл. 4) были рассчитаны полярные и дисперсионные составляющие свободной поверхностной энергии исследуемых спреев (табл. 6).

Таблица 6. Свободная поверхностная энергия назальных спреев и ее полярная и дисперсионная составляющие при 25°C

Table 6. Free surface energy of nasal sprays and its polar and dispersive components at 25°C

Параметр Parameter	Спрей 1 Spray 1	Спрей 2 Spray 2
$\gamma_{\text{ж}}^{\text{P}}$, мН/м $\gamma_{\text{liq}}^{\text{P}}$, mN/m	27.2	39.7
$\gamma_{\text{ж}}^{\text{D}}$, мН/м $\gamma_{\text{liq}}^{\text{D}}$, mN/m	39.8	19.6
$\gamma_{\text{ж}}^{\Sigma}$, мН/м $\gamma_{\text{liq}}^{\Sigma}$, mN/m	67.0	59.3

На основании данных табл. 5 и 6 были оценены углы смачивания имитированных слизей назальными спреями по формуле (2) и рассчитана работа адгезии по формуле (1) (табл. 7).

$$\frac{\cos \theta + 1}{2\sqrt{\gamma_{ж0}^D}} = \frac{\sqrt{\gamma_{ж}^P}}{\gamma_{ж}^{\Sigma}} \cdot \frac{\sqrt{\gamma_{ж0}^P}}{\sqrt{\gamma_{ж0}^D}} + \frac{\sqrt{\gamma_{ж}^D}}{\gamma_{ж}^{\Sigma}}, \quad (2)$$

где θ — краевой угол смачивания, $\gamma_{ж}$ — поверхностное натяжение жидкости (назальных спреев), $\gamma_{ж0}$ — поверхностная энергия здоровой имитированной слизи или патологической слизи, $\gamma_{ж}^{\Sigma}$ — свободная поверхностная энергия спреев. Индексы D, P и Σ обозначают дисперсионную и полярную составляющие, а также их сумму.

Из табл. 7 видно, что оба вида имитированной слизи хорошо смачиваются составами спреев (краевой угол — менее 51°), а адгезия спреев к обеим имитированным слизям достаточно высока. Это является залогом удерживания данной лекарственной формы на поверхности имитированной слизистой.

Наконец, важное значение имеют не только равновесные характеристики смачивания составом спреев поверхности слизистой, но и поведение этих спреев в динамических условиях, приближенных к реальным условиям организма. Для оценки этого поведения определяли скорость стекания капель спреев по поверхности имитированных носовых слизей в сравнении с поверхностью немодифицированных полимеров (на примере ПММА), из которых изготавливают макеты носовых полостей. Результаты определения скорости стекания капли исследуемых составов на различных подложках представлены в табл. 8.

На основании полученных значений можно сделать вывод о том, что при исследовании капель состава

Таблица 7. Угол смачивания θ и работа адгезии W между назальными спреями и имитированными назальными слизями

Table 7. Contact angle θ and work of adhesion W of nasal sprays on simulated nasal mucus

Параметр Parameter	Здоровая имитированная слизь Simulated healthy mucus	Патологическая имитированная слизь Pathological mucus
θ° , Спрей 1 θ° , Spray 1	5.4	50.9
θ° , Спрей 2 θ° , Spray 2	13.6	45.5
W , мН/м, Спрей 1 W , mN/m, Spray 1	133.7	109.2
W , мН/м, Спрей 2 W , mN/m, Spray 2	116.9	104.4

назальных спреев на подложке с использованием имитированной слизи время стекания (или контакта) увеличивается, а скорость стекания, соответственно, уменьшается, по сравнению с таковыми для сухой подложки, вне зависимости от того, присутствуют ли в составе спрея высокомолекулярные загустители. Таким образом, благодаря использованию в эксперименте модельных составов носовой слизи, можно получить значения скорости стекания назальных спреев, максимально приближенные к значениям, учитывающим физиологию человеческого носа.

Таблица 8. Время и скорость стекания капли исследуемых составов

Table 8. Time and rate of flow of the studied compositions

Назальный спрей Nasal spray		Спрей 1 Spray 1		Спрей 2 Spray 2	
Подложка Base	Показатель Parameter	Время, с Time, s	Скорость, см/с Rate, cm/s	Время, с Time, s	Скорость, см/с Rate, cm/s
ПММА PMMA		2.24	0.89	1.04	1.92
ПММА с имитированной здоровой слизью PMMA coated with healthy nasal mucus		4.25	0.47	2.39	0.84
ПММА с имитированной патологической слизью PMMA coated with pathological nasal mucus		2.63	0.76	1.44	1.39

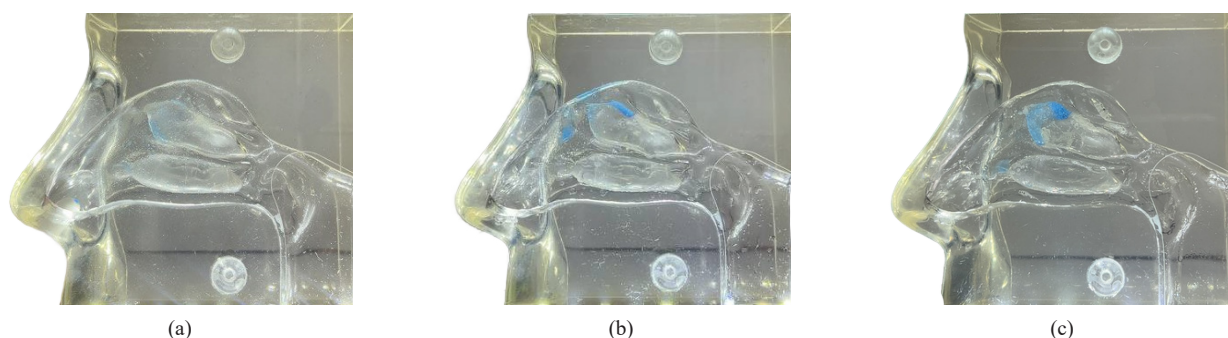


Рис 2. Распределение раствора спрея 1 на модели человеческого носа:

(а) сухая модель, (b) модель с предварительно нанесенной здоровой слизью, (с) модель с предварительно нанесенной патологической слизью

Fig. 2. Distribution of spray solution 1 on a human nose model:

(a) dry model, (b) model with pre-applied healthy mucus, and (c) model with pre-applied pathological mucus

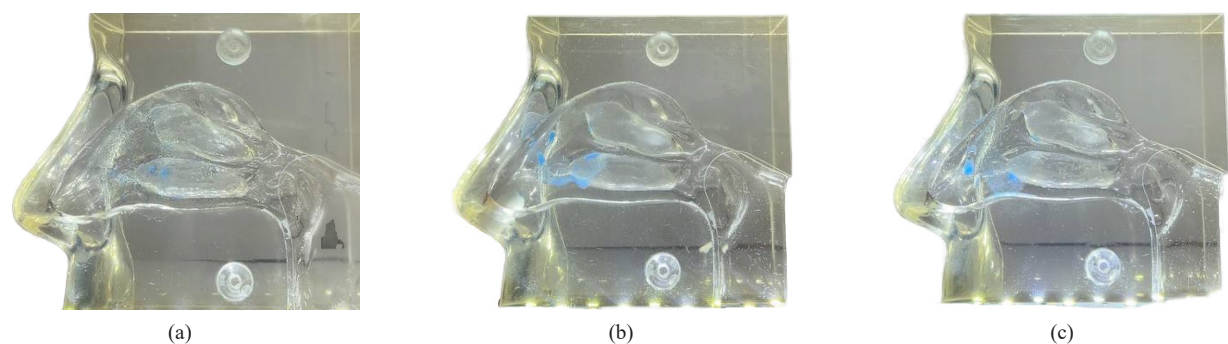


Рис 3. Распределение раствора спрея 2 на модели человеческого носа:

(а) сухая модель, (b) модель с предварительно нанесенной здоровой слизью, (с) модель с предварительно нанесенной патологической слизью

Fig. 3. Distribution of spray solution 2 on a human nose model:

(a) dry model, (b) model with pre-applied healthy mucus, and (c) model with pre-applied pathological mucus

Подтверждением данного вывода являются результаты исследования спреев на человеческой модели носа с использованием разработанных составов слизи, которые представлены на рис. 2 и 3.

При анализе полученных изображений можно сделать вывод о том, что без использования имитированных назальных слизей, растворы спрея после высвобождения из насадки, распределяются равномерно мелкодисперсными каплями без наличия крупных видимых капель, в то время как наличие имитированной слизи на модели носа позволяет более четко фиксировать область попадания исследуемого состава в носовую полость благодаря более высокому значению адгезии исследуемого состава к поверхности модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе были разработаны и охарактеризованы репрезентативные составы имитированных

назальных слизей, моделирующих ключевые свойства слизистой оболочки носа в здоровом состоянии и при патологическом воспалении. Созданные модели успешно интегрированы в силиконовую модель носовой полости человека для проведения испытаний назальных спреев.

Таким образом, разработанные составы имитированной назальной слизи в сочетании с анатомической силиконовой моделью носа представляют собой ценный и надежный инструмент экспериментальных исследований. Данный подход позволяет проводить воспроизводимое и этически приемлемое сравнительное тестирование назальных спреев в условиях, максимально приближенных к *in vivo*. Его внедрение в процесс создания лекарственных форм для интраназального применения способно существенно упростить и оптимизировать процесс разработки состава и дизайна назальных спреев.

Разработанный метод позволит проводить сравнительный анализ различных назальных спреев

по единому, стандартизированному и физиологически обоснованному протоколу, а также оценивать критические параметры поведения спрея:

- распространение и зона покрытия — изучать поведение капель назального спрея при контакте со слизью различной вязкости;
- взаимодействие с носовой секрецией — визуализировать и анализировать процессы смешивания или возможного расслоения при контакте спрея со слизью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eccles R., Meier C., Jawad M., Weinmüller R., Grassauer A., Prieschl-Grassauer E. Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold. *Respir. Res.* 2010;11(1):108. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-108>
2. Weltzin R., Monath T.P. Intranasal antibody prophylaxis for protection against viral disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999;12(3):383–393. <https://doi.org/10.1128/cmr.12.3.383>
3. Appasaheb P.S., Manohar S.D., Bhanudas S.R. A review on intranasal drug delivery system. *J. Adv. Pharmacy Ed. Res.* 2013;3(4):333–346.
4. Putheti R.R., Patil M.C., Obire O. Nasal Drug delivery in pharmaceutical and biotechnology: present and future. *e-Journal Sci. Technol.* 2009;4(3):1–12.
5. Chavan P., Dhole S., Yadav M. Nasal drug delivery system: a review. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014;3(12):598–617.
6. Illum L. Nasal drug delivery: new developments and strategies. *Drug Discov. Today.* 2002;7(23):1184–1189. [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(02\)02529-1](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(02)02529-1)
7. Nangare A.C., Kakade S., Bhosale A. Nasal Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Trend in Scientific Research and Development (IJTSRD)*. 2021;5(5):572–579.
8. Thorat S. Formulation and product development of nasal spray: an overview. *Sch. J. Appl. Med. Sci.* 2016;4(8D): 2976–2985. <https://doi.org/10.36347/sjams.2016.v04i08.048>
9. Привалова А.М., Гуляева Н.В., Букреева Т.В. Интраназальное введение перспективный способ доставки лекарственных веществ в мозг. *Нейрохимия.* 2012;29(2):93. <https://elibrary.ru/oxycdx>
10. Гуленков А.С., Мизина П.Г. Спреи-дизайн фармацевтической разработки (обзор литературы). *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств.* 2023;3(41):74–83. <https://doi.org/10.34907/JPQAI.2023.16.62.011>
11. Маркс Д., Биркхофф М., Вилльямс Г. Интраназальное введение лекарств – интересное прошлое и замечательное будущее. *Фармацевтические технологии и упаковка.* 2015;5:70–77.
12. Грибанова С.В., Янкова В.Г., Гобызов О.А., Рябов М.Н., Карпова А.С., Кедик С.А., Удянская И.Л., Григорьева В.Ю., Краснюк И.И. (мл.), Слонская Т.К., Жукова А.А., Симонян Л.А. Комплексный анализ параметров распыления назальных спреев, содержащих антибиотики, противовоспалительный и сосудосуживающий компоненты. *Вопросы практической педиатрии.* 2023;18(3):75–82. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-3-75-82>

Вклад авторов

Все авторы принимали активное участие в обсуждении, анализе и разработке эксперимента, обработке полученных результатов, написании текста статьи и ее обсуждении.

Authors' contribution

All the authors actively participated in the discussion, analysis, and design of the experiment, processing the results, writing the text of the article, and discussing it.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Eccles R., Meier C., Jawad M., Weinmüller R., Grassauer A., Prieschl-Grassauer E. Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold. *Respir. Res.* 2010;11(1):108. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-108>
2. Weltzin R., Monath T.P. Intranasal antibody prophylaxis for protection against viral disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999;12(3):383–393. <https://doi.org/10.1128/cmr.12.3.383>
3. Appasaheb P.S., Manohar S.D., Bhanudas S.R. A review on intranasal drug delivery system. *J. Adv. Pharmacy Ed. Res.* 2013;3(4):333–346.
4. Putheti R.R., Patil M.C., Obire O. Nasal Drug delivery in Pharmaceutical and biotechnology: present and future. *e-Journal Sci. Technol.* 2009;4(3):1–12.
5. Chavan P., Dhole S., Yadav M. Nasal drug delivery system: a review. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014;3(12):598–617.
6. Illum L. Nasal drug delivery: new developments and strategies. *Drug Discov. Today.* 2002;7(23):1184–1189. [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(02\)02529-1](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(02)02529-1)
7. Nangare A.C., Kakade S., Bhosale A. Nasal Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Trend in Scientific Research and Development (IJTSRD)*. 2021;5(5):572–579.
8. Thorat S. Formulation and product development of nasal spray: an overview. *Sch. J. Appl. Med. Sci.* 2016;4(8D): 2976–2985. <https://doi.org/10.36347/sjams.2016.v04i08.048>
9. Privalova A.M., Gulyaeva N.V., Bukreeva T.V. Intranasal administration: a prospective drug delivery route to the brain. *Neurochem. J.* 2012;6(2):77–88. <https://doi.org/10.1134/S1819712412020080> [Original Russian Text: Privalova A.M., Gulyaeva N.V., Bukreeva T.V. Intranasal administration: a prospective drug delivery route to the brain. *Neirokhimiya.* 2012;29(2):93 <https://elibrary.ru/oxycdx>]
10. Gulenkov A.S., Mizina P.G. Sprays – Pharmaceutical Development Design (Review). *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv = Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issue.* 2023;3(41):74–83 (in Russ.). <https://doi.org/10.34907/JPQAI.2023.16.62.011>
11. Marks D., Birkhoff M., Williams G. Intranasal Drug Delivery: An Interesting Past and a Promising Future. *Farmatsevticheskie tekhnologii i upakovka = Pharmaceutical Technology and Packaging.* 2015;5:70–77 (in Russ.).

13. Домнина Ю.М., Кедик С.А., Суслов В.В., Шняк Е.А. Обоснование выбора вспомогательных компонентов назального спрея налтрексона гидрохлорида. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;4:73–77. <https://elibrary.ru/yorwap>
14. Карпова А.С., Кочкина Ю.В., Кедик С.А. Изучение противовирусной активности комплексного препарата с аминокaproновой кислотой для профилактики гриппа и ОРВИ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(2): 22–26. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-22-26>
15. Власенко Ю.В. *In vitro* исследование проницаемости назального лекарственного препарата для системного действия. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2024;27(5):16–22. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-05-02>
16. Rogers D.F. Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion. *Respir. Care*. 2007;52(9): 1134–1146. <https://doi.org/10.4187/respcare.07521134>
17. Owens D.K., Wendt R.C. Estimation of the surface free energy of polymers. *J. Appl. Polym. Sci.* 1969;13(8):1741–1747. <https://doi.org/10.1002/app.1969.070130815>
18. Masiuk T., Kadakia P., Wang Z. Development of a physiologically relevant dripping analytical method using simulated nasal mucus for nasal spray formulation analysis. *J. Pharm. Anal.* 2016;6(5):283–291. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2016.05.003>
19. Ильин В.К., Орлов О.И., Кирюхина Н.В., Морозова Ю.А. Искусственный назальный секрет: пат. 2800117 РФ. Заявка № 2022124180; заявл. 13.09.2022; опубл. 18.07.2023. Бюл. № 20.
20. Lai S. K., Wang Y.Y., Wirtz D., Hanes J. Micro- and macrorheology of mucus. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009;61(2): 86–100. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.09.012>
21. Артемьева-Карелова А.В. Реологические показатели назального секрета. *Вестник оториноларингологии*. 2014;3:76–79.
22. Castile J., Cheng Y., Simmons B., Perelman M., Smith A., Watts P. Development of *in vitro* models to demonstrate the ability of PecSys®, an *in situ* nasal gelling technology, to reduce nasal run-off and drip. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2013;39(5): 816–824. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.707210>
12. Gribanova S.V., Yankova V.G., Gobyzov O.A., Ryabov M.N., Karpova A.S., Kedik S.A., Udyanskaya I.L., Grigorieva V.Yu., Krasnyuk I.I. (Jr), Slonskaya T.K., Zhukova A.A., Simonyan L.A. Comprehensive analysis of the spray parameters of nasal sprays containing antibiotics, anti-inflammatory and vasoconstrictive components. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(3):75–82 (in Russ.). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-3-75-82>
13. Domnina Y.M., Kedik S.A., Suslov V.V., Shnyak E.A. Rationale for the selection of auxiliary components for the naltrexone hydrochloride nasal spray. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration*. 2018;4:73–77 (in Russ.). <https://elibrary.ru/yorwap>
14. Karpova A.S., Kochkina Y.V., Kedik S.A. The Antiviral Activity Study of Complex Drug with Aminocaproic Acid for Prevention of Influenza and ARVI. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration*. 2019;8(2):22–26 (in Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-22-26>
15. Vlasenko Y.V. *In vitro* permeability study of nasal medical product for systemic action. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2024;27(5):16–22 (in Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-05-02>
16. Rogers D.F. Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion. *Respir. Care*. 2007;52(9): 1134–1146. <https://doi.org/10.4187/respcare.07521134>
17. Owens D.K., Wendt R.C. Estimation of the surface free energy of polymers. *J. Appl. Polym. Sci.* 1969;13(8):1741–1747. <https://doi.org/10.1002/app.1969.070130815>
18. Masiuk T., Kadakia P., Wang Z. Development of a physiologically relevant dripping analytical method using simulated nasal mucus for nasal spray formulation analysis. *J. Pharm. Anal.* 2016;6(5):283–291. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2016.05.003>
19. Ilin V.K., Orlov O.I., Kiryukhina N.V., Morozova Yu.A. Artificial Nasal Secret: RF Pat. 2800117. Publ. 18.07.2023.
20. Lai S. K., Wang Y.Y., Wirtz D., Hanes J. Micro- and macrorheology of mucus. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009;61(2): 86–100. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.09.012>
21. Artem'eva-Karelova A.V. The rheologic characteristics of nasal secretion. *Vestnik otorinolaringologii = Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2014;3:76–79 (in Russ.).
22. Castile J., Cheng Y., Simmons B., Perelman M., Smith A., Watts P. Development of *in vitro* models to demonstrate the ability of PecSys®, an *in situ* nasal gelling technology, to reduce nasal run-off and drip. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2013;39(5): 816–824. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.707210>

Об авторах

Домнина Юлия Михайловна, к.фарм.н., доцент, кафедра биотехнологии и промышленной фармации, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: domnina.yulia@mail.ru. Scopus Author ID 5766084500, <https://orcid.org/0000-0002-2745-9431>

Карпова Анастасия Сергеевна, к.фарм.н., доцент, кафедра биотехнологии и промышленной фармации, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: karpova@ipt.ru.com. <https://orcid.org/0000-0002-5219-9133>

Кедик Станислав Анатольевич, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой биотехнологии и промышленной фармации, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: doctorkedik@yandex.ru. Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>

About the Authors

Yuliya M. Domnina, Can. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: domnina.yulia@mail.ru. Scopus Author ID 5766084500, <https://orcid.org/0000-0002-2745-9431>

Anastasia S. Karpova, Can. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: karpova@ipt.ru.com. <https://orcid.org/0000-0002-5219-9133>

Stanislav A. Kedik, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: doctorkedik@yandex.ru. Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>