NANO-IDENTICA®pentravan

Изготовление рецептурных сублингвальных капель с активными терапевтическими молекулами, под индивидуальные потребности каждого пациента.

Сублингвальные капли NANO® — это инновационный способ доставки активных веществ через слизистую оболочку полости рта, обеспечивающий их быстрое поступление в кровоток. Этот метод увеличивает биодоступность, ускоряет действие компонентов и исключает их разрушение в желудке и печени.

Он представляет собой индивидуально изготовленные сублингвальные капли, в составе которых могут быть биоидентичные гормоны, витамины, минералы, пептиды, антиоксиданты, адаптогены, аминокислоты, иммуномодуляторы, гипогликемические молекулы и другие терапевтически значимые соединения.

Слизистая оболочка под языком обладает высокой проницаемостью благодаря тонкому эпителиальному слою и густой сети капилляров. Это позволяет молекулам проникать напрямую в системный кровоток без разрушения ферментами ЖКТ и без прохождения через печеночный метаболизм (эффект первого прохождения).

Сублингвальные капли и сублингвальный метод введения лекарственных средств:

Сублингвальное введение (от лат. sub – под, lingua – язык) представляет собой способ применения лекарственного препарата, **при котором он помещается под язык для последующего всасывания через слизистую оболочку полости рта непосредственно в системный кровоток.** Этот метод относится к энтеральным путям введения, однако обладает уникальными характеристиками, которые выгодно отличают его от классического перорального приема. **Ключевой особенностью сублингвального пути является то, что препараты, абсорбированные через капиллярную сеть подъязычной области, поступают в верхнюю полую вену, минуя первичное прохождение через печень.** Это принципиальное отличие от перорального пути, где лекарственные средства сначала подвергаются воздействию желудочно-кишечного тракта и метаболизму в печени.

Исторически подъязычный путь введения лекарств используется на протяжении десятилетий. Классическим примером, известным каждому клиницисту, является применение нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. **Этот препарат стал одним из первых, для которого была продемонстрирована высокая эффективность именно при сублингвальном применении.** С течением времени метод претерпел значительную эволюцию. Если изначально он ассоциировался преимущественно с простыми таблетками, то сегодня арсенал лекарственных форм для сублингвального введения значительно расширился и включает современные разработки, такие как быстрорастворимые пленки, дозированные спреи и сложные системы с модифицированным высвобождением активного вещества.

В последние годы наблюдается растущий интерес к сублингвальному пути как к перспективной альтернативе инъекционным и традиционным пероральным формам, особенно для доставки сложных молекул, таких как пептиды и белки. Это обусловлено не только его известными преимуществами, такими как быстрота наступления эффекта и обход желудочно-кишечного тракта, но и активным стремлением исследователей к разработке неинвазивных систем доставки для биофармацевтических препаратов.

Традиционно такие препараты требуют парентерального введения из-за их разрушения в ЖКТ или низкой биодоступности при пероральном приеме. Упоминание в том что "относительно новым способом введения терапевтических пептидов и белков... является сублингвальное введение", поскольку они "нестабильны в желудочно-кишечном тракте", указывает на значительное расширение потенциала этого метода. Развитие фармацевтических технологий, включая создание наноносителей, способных улучшать проницаемость слизистой оболочки, активно способствует этому расширению. Таким образом, возрастающее значение сублингвального метода определяется его потенциалом для неинвазивной доставки биопрепаратов, что является существенным достижением в современной фармакотерапии.

Преимущества наших кремов

Неинвазивный
мягкий состав без раздражителей, не содержать потенциальные аллергены.

Без запаха и вкуса
Формула может быть нейтральной или с мягким вкусом — легко переносится даже при длительном применении.

Гипоаллергенный — подходит для чувствительной слизистой

Не содержит раздражающих компонентов и потенциальных аллергенов.

Не содержит
парабены, искусственные красители, фталаты, формальдегиды — только чистые активные вещества.

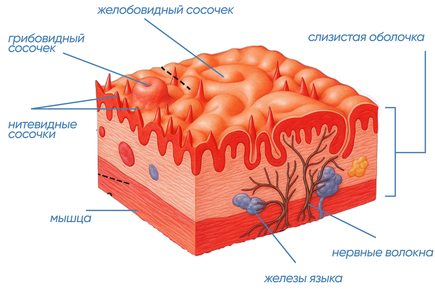
Не вызывает
раздражения слизистой, сухости во рту, привкуса или чувства жжения.

Удобство применения

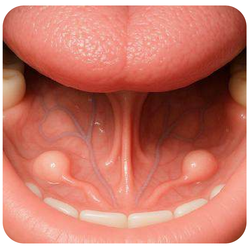
Точное дозирование, компактный флакон — удобно брать с собой, не требует запивания.

Анатомо-физиологические основы сублингвального всасывания

Строение слизистой оболочки подъязычной области



Эффективность сублингвального пути введения во многом определяется уникальными анатомо-физиологическими особенностями подъязычной области.
Толщина эпителия: Слизистая оболочка, выстилающая вентральную (нижнюю) поверхность языка и дно ротовой полости, является относительно тонкой, ее толщина составляет порядка 100-200 микрометров (µm). Она представлена некератинизированным (неороговевающим) многослойным плоским эпителием. Эта характеристика выгодно отличает ее от, например, буккальной (щечной) слизистой, которая толще и является одним из факторов, способствующих более быстрой абсорбции лекарственных веществ.

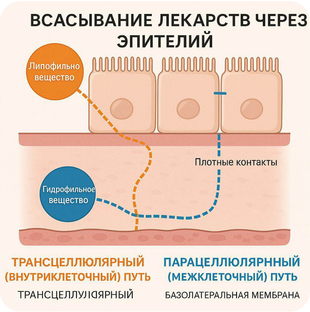


Васкуляризация: Подъязычная область чрезвычайно богата кровеносными сосудами, особенно капиллярами, которые располагаются очень близко к поверхности эпителия. Венозный отток из этой зоны осуществляется через подъязычные вены, которые впадают во внутреннюю яремную вену и далее – в систему верхней полой вены. Это обеспечивает прямое поступление лекарственного вещества в системный кровоток, минуя печеночный портальный кровоток и, соответственно, эффект первого прохождения через печень. Подъязычная артерия, снабжающая кровью слюнные железы, и ретикулярная вена, расположенная под слизистой оболочкой, в которую непосредственно и происходит всасывание лекарственных препаратов.

Проницаемость: Слизистая оболочка подъязычной области обладает высокой проницаемостью для многих лекарственных веществ по сравнению с другими участками ротовой полости, такими как буккальная или палатальная (слизистая неба). Эта повышенная проницаемость является следствием ее тонкости, отсутствия кератинизации и обильной васкуляризации.

Механизмы абсорбции лекарственных веществ

Абсорбция лекарственных веществ через слизистую оболочку подъязычной области происходит преимущественно за счет нескольких механизмов:
Пассивная диффузия: Это основной механизм, посредством которого большинство лекарственных средств проникает через слизистую оболочку ротовой полости. Движущей силой этого процесса является градиент концентрации лекарственного вещества между местом его аппликации и кровью в капиллярах.



Трансцеллюлярный (внутриклеточный) путь: При этом механизме лекарственное вещество проникает непосредственно через клетки эпителия. Этот путь является преобладающим для липофильных (жирорастворимых), неионизированных молекул, способных растворяться в липидных мембранах эпителиоцитов.
Парацеллюлярный (межклеточный) путь: В этом случае лекарственное вещество проникает между клетками эпителия, через межклеточные пространства. Этот путь более характерен для гидрофильных (водорастворимых), ионизированных молекул, которые плохо проходят через липидные мембраны клеток.

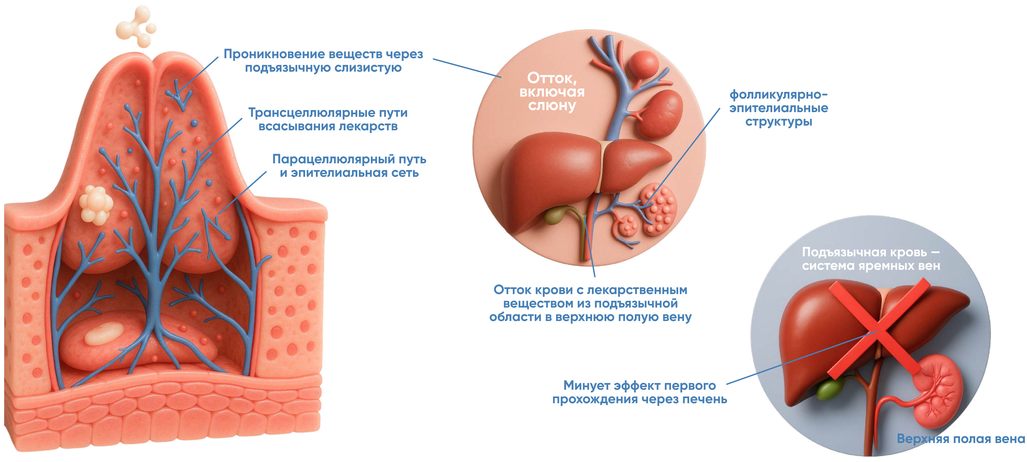
Роль слюны в процессе растворения и абсорбции

Слюна играет важную, хотя и двойственную, роль в процессе сублингвального всасывания.
Растворение: Прежде чем лекарственное вещество сможет абсорбироваться, оно должно раствориться. Слюна смачивает лекарственную форму (например, таблетку или пленку) и растворяет активное вещество, что является необходимым начальным этапом для его последующего проникновения через слизистую оболочку. Важно отметить, что объем слюны, непосредственно контактирующей с лекарственной формой в подъязычной области, невелик, что предъявляет особые требования к скорости растворения препарата.

pH слюны: Средний водородный показатель (pH) слюны в норме колеблется в пределах 6.0-7.4, то есть близок к нейтральному. Значение pH среды оказывает существенное влияние на степень ионизации многих лекарственных веществ, особенно слабых кислот и оснований. Поскольку неионизированная форма молекулы обычно более липофильна и, следовательно, лучше проникает через клеточные мембраны, pH слюны может значительно влиять на скорость и полноту абсорбции.

Избыточное слюноотделение и сухость во рту: Интенсивность слюноотделения также является важным фактором. Избыточное слюноотделение может привести к слишком быстрому растворению лекарственной формы и проглатыванию значительной части препарата до его абсорбции через подъязычную слизистую, что снижает эффективность сублингвального пути и приближает его к пероральному. С другой стороны, недостаточное слюноотделение (ксеростомия или сухость во рту) может замедлить или нарушить процесс растворения лекарственной формы, также негативно сказываясь на абсорбции.
Успешная сублингвальная абсорбция представляет собой тонкий баланс между адекватным растворением лекарственного вещества в имеющемся объеме слюны и минимизацией его проглатывания. Этот баланс создает специфические требования к разработке лекарственных форм. Они должны обладать способностью быстро и полно растворяться в небольшом объеме слюны , но при этом обеспечивать достаточный по времени контакт растворенного вещества с абсорбирующей поверхностью слизистой оболочки. Необходимость удержания препарата в подъязычной области до полного всасывания . Это достигается за счет использования специальных технологий, например, включения в состав быстрорастворимых компонентов в сочетании с мукоадгезивными веществами, способствующими удержанию лекарственной формы на месте аппликации, или разработки таких лекарственных форм, которые минимизируют стимуляцию слюноотделения.

Механизм всасывания лекарств через подъязычную область



1. **Растворение препарата в слюне.**
2. **Проникновение молекул лекарственного вещества через тонкий эпителий подъязычной слизистой** (с указанием возможности трансцеллюлярного и парацеллюлярного путей).
3. **Поступление лекарственного вещества в густую сеть капилляров, расположенных непосредственно под эпителием.**
4. **Отток крови,** насыщенной лекарственным веществом, через подъязычные вены в систему яремной вены и далее в верхнюю полую вену. Важно акцентировать внимание на том, что этот путь кровотока минует печень, что иллюстрируется изображением печени сбоку с пометкой "обход эффекта первого прохождения" или перечеркнутой стрелкой, направленной к печени. Такая визуализация поможет аудитории лучше понять анатомические предпосылки и механизм действия сублингвального пути, а также его основное преимущество – избегание пресистемного метаболизма в печени.

Фармакокинетика сублингвального пути: быстрое начало действия и улучшенная биодоступность

Фармакокинетические характеристики сублингвального пути введения лекарственных средств обусловливают его ключевые преимущества, такие как быстрое развитие терапевтического эффекта и повышенная биодоступность для многих препаратов.

Биодоступность: обход эффекта первого прохождения через печень

Эффект первого прохождения (пресистемный метаболизм): При пероральном приеме многие лекарственные препараты после всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) поступают по портальной вене в печень, где подвергаются интенсивному метаболизму еще до попадания в системный кровоток. Этот процесс, известный как эффект первого прохождения, может значительно снижать количество активного вещества, достигающего органов-мишеней, и, соответственно, его биодоступность.

Преимущество сублингвального пути: Лекарственные вещества, абсорбированные через слизистую оболочку подъязычной области, поступают непосредственно в вены, дренирующиеся в верхнюю полую вену. Таким образом, они попадают в системный кровоток, минуя печеночный портальный кровоток и, следовательно, избегая или значительно уменьшая эффект первого прохождения через печень. Это особенно критично для препаратов, которые подвергаются экстенсивному метаболизму в печени при первом прохождении. Например, нитроглицерин метаболизируется более чем на 90% во время одного пассажа через печень, что делает его пероральный прием малоэффективным для купирования острых приступов стенокардии. Аналогично, для препарата латрепирдин было показано, что пероральный путь связан со значительным пресистемным метаболизмом, и сублингвальное введение рассматривалось как способ его преодоления.

Результат: Обход эффекта первого прохождения приводит к существенному увеличению системной биодоступности препарата по сравнению с пероральным приемом. В некоторых случаях абсорбция через сублингвальный путь может быть в 3-10 раз выше, чем при пероральном приеме. Исследование на крысах показало улучшенную биодоступность сублингвального семаглутида по сравнению с пероральной формой.

Обход эффекта первого прохождения не только повышает биодоступность, но и может способствовать снижению межиндивидуальной вариабельности концентраций препарата в плазме крови. Эта вариабельность часто связана с различиями в активности метаболизирующих ферментов печени у разных пациентов, например, из-за генетических полиморфизмов системы цитохрома P450 (как указано для латрепирдина и фермента CYP2D6 в 9). Поскольку при сублингвальном введении печень "выключается" из процесса первичного метаболизма, влияние индивидуальных особенностей ферментных систем на концентрацию препарата в крови минимизируется. Исследование сублингвального семаглутида у крыс также отметило "меньшую вариабельность концентраций в плазме... по сравнению с коммерческой пероральной таблеткой". Это может приводить к более предсказуемому терапевтическому ответу и упрощению подбора эффективной и безопасной дозы для пациентов.

Факторы, влияющие на сублингвальную абсорбцию

Эффективность сублингвальной абсорбции зависит от сложного взаимодействия множества факторов, которые можно разделить на три основные группы: физико-химические свойства самого лекарственного вещества, характеристики лекарственной формы и физиологические особенности организма пациента.

Физико-химические свойства лекарственного вещества

- **Липофильность (Коэффициент распределения масло/вода):** Для эффективной пассивной диффузии через липидные бислои клеточных мембран эпителия подъязычной области предпочтительны соединения с умеренной липофильностью. Чрезмерно высокая липофильность может привести к "застреванию" молекулы в мембране, в то время как слишком низкая липофильность (высокая гидрофильность) затруднит проникновение через липидный барьер. Отмечается, что для сублингвальной абсорбции требуется несколько более высокая степень липофильности, чем для абсорбции в ЖКТ.
- **Молекулярная масса:** Лекарственные вещества с относительно небольшой или средней молекулярной массой (в идеале менее 500 Дальтон) легче диффундируют через слизистую оболочку. Крупные молекулы, такие как белки и полисахариды, обычно плохо проникают этим путем без использования специальных систем доставки или усилителей проницаемости.
- **Степень ионизации (pKa препарата и pH среды):** Абсорбция неионизированных (незаряженных) форм лекарственных веществ происходит значительно лучше, так как они более липофильны. Поскольку pH слюны в подъязычной области близок к нейтральному (обычно в диапазоне 6.0-7.4), для кислых препаратов предпочтительны значения константы диссоциации pKa>2, а для основных препаратов – pKa<10.6 При таких значениях pKa значительная часть молекул будет находиться в неионизированной форме при pH слюны.
- **Растворимость в слюне:** Лекарственное вещество должно обладать достаточной растворимостью в водной среде слюны, чтобы высвободиться из лекарственной формы
- и создать необходимую концентрацию для последующей абсорбции. Подчеркивается необходимость так называемой бифазной растворимости, то есть способности растворяться как в воде (слюне), так и в липидах (клеточных мембранах).

Характеристики лекарственной формы

- **Скорость распадаемости и растворения:** Для эффективной сублингвальной абсорбции необходимо быстрое и полное растворение лекарственной формы в небольшом объеме слюны, имеющемся под языком. Для достижения этой цели часто используются супердезинтегранты – вспомогательные вещества, способствующие очень быстрому распаду таблеток.
- **pH лекарственной формы:** pH самой лекарственной формы может оказывать влияние на локальный pH в подъязычной области в месте ее аппликации. Это, в свою очередь, может изменять степень ионизации лекарственного вещества и, следовательно, влиять на его абсорбцию.
- **Размер частиц активного вещества:** Уменьшение размера частиц лекарственного вещества может способствовать увеличению площади их поверхности и, как следствие, более быстрому растворению в слюне.
- **Вспомогательные вещества:** Состав вспомогательных веществ в лекарственной форме играет критическую роль. Они могут влиять на стабильность активного компонента, его растворимость, вкус лекарственной формы (что важно для комплаентности), а также на проницаемость слизистой оболочки (например, за счет включения усилителей проницаемости).

Физиологические факторы

- **pH слюны:** Как уже отмечалось, pH слюны влияет на степень ионизации лекарственных веществ. Важно учитывать, что pH слюны не является постоянной величиной и может изменяться под влиянием различных факторов, таких как прием пищи и напитков, наличие заболеваний полости рта, курение и прием некоторых лекарств.
- **Объем и скорость слюноотделения:** Недостаточное количество слюны (ксеростомия, или сухость во рту) может существенно замедлить или даже сделать невозможным растворение лекарственной формы. Напротив, избыточное слюноотделение увеличивает риск быстрого смывания и проглатывания препарата до его полного всасывания. Скорость слюноотделения может зависеть от возраста пациента, приема определенных медикаментов, наличия системных заболеваний (например, синдрома Шегрена)
- и психоэмоционального состояния.
- **Толщина эпителия:** Подъязычный эпителий, как упоминалось ранее, относительно тонок (100-200 µm), что способствует более быстрой абсорбции по сравнению, например,
- с более толстой буккальной слизистой.
- **Кровоток в слизистой оболочке:** Интенсивный кровоток в подслизистом слое подъязычной области обеспечивает быстрое удаление всосавшегося лекарственного вещества из зоны абсорбции. Это помогает поддерживать высокий градиент концентрации между лекарственной формой и кровью, что является движущей силой для пассивной диффузии. Факторы, влияющие на местный кровоток, такие как вазоконстрикция (сужение сосудов), вызванная, например, курением, могут снижать скорость абсорбции.
- **Связывание с компонентами слизистой оболочки (например, муцином):** Некоторые лекарственные вещества могут взаимодействовать и связываться с муцином – основным компонентом слизи, покрывающей эпителий. Сильное связывание может уменьшить количество свободного препарата, доступного для абсорбции, и, таким образом, снизить его системную биодоступность.
- **Время контакта (резидентное время):** Длительность нахождения лекарственной формы
- в контакте с абсорбирующей поверхностью подъязычной области является критически важным фактором. Преждевременное проглатывание лекарственной формы или растворенного вещества значительно снижает эффективность сублингвального пути, так как препарат попадает в ЖКТ и подвергается пресистемному метаболизму. Пациентов необходимо тщательно инструктировать о правилах приема сублингвальных препаратов: не жевать и не глотать таблетку, а также избегать приема пищи и питья до полного растворения и всасывания препарата.

Взаимодействие этих многочисленных факторов означает, что разработка эффективной сублингвальной лекарственной формы требует мультипараметрической оптимизации. Недостаточно просто поместить активное вещество под язык; необходимо тщательно подбирать его физико-химические характеристики (или модифицировать их, если это возможно) и разрабатывать состав лекарственной формы таким образом, чтобы максимизировать благоприятные взаимодействия с физиологической средой подъязычной области и минимизировать негативные влияния (например, преждевременное проглатывание или недостаточное растворение). Это подчеркивает ключевую роль фармацевтической технологии и глубокого понимания как свойств препарата, так и особенностей пути введения. Например для препарата важна "бифазная растворимость" и "несколько более высокая липофильность". В то же время указывают на важность "времени нахождения" и негативное влияние курения или приема пищи/питья. Для успешной разработки необходимо учитывать все эти аспекты комплексно, включая "понимание механизма абсорбции, физико-химических... свойств лекарства, функции вспомогательных веществ... и методов маскировки вкуса".

Факторы, влияющие на сублингвальную абсорбцию.

Категория фактора	Фактор	Влияние на абсорбцию
Физико-химические свойства ЛВ	Липофильность (Коэфф. распр. масло/вода)	Умеренная липофильность способствует проникновению; слишком высокая/низкая – затрудняет.
	Молекулярная масса	Низкая/средняя (< 500 Да) облегчает диффузию.
	Степень ионизации (pKa препарата, pH среды)	Неионизированные формы абсорбируются лучше. pH слюны ~6.0-7.4.
	Растворимость в слюне	Достаточная растворимость в воде (слюне) необходима для высвобождения; бифазная растворимость (вода/липиды) оптимальна.
Характеристики ЛФ	Скорость распадаемости и растворения	Быстрое растворение в малом объеме слюны критично; использование супердезинтегрантов.
	pH лекарственной формы	Может влиять на локальный pH и ионизацию ЛВ.
	Размер частиц ЛВ	Малый размер частиц способствует быстрому растворению.
	Вспомогательные вещества	Могут влиять на стабильность, растворимость, вкус, проницаемость (усилители).
Физиологические факторы	pH слюны	Влияет на ионизацию ЛВ; может изменяться.
	Объем и скорость слюноотделения	Недостаток замедляет растворение; избыток – риск проглатывания.
	Толщина эпителия	Подъязычный эпителий тоньше (100-200 µm), чем буккальный, что способствует быстрой абсорбции.
	Кровоток в слизистой	Интенсивный кровоток поддерживает градиент концентрации; вазоконстрикция (курение) снижает абсорбцию.
	Связывание с компонентами слизистой	Сильное связывание с муцином может снизить доступность ЛВ.
	Время контакта (резидентное время)	Длительность нахождения ЛФ под языком критична; преждевременное проглатывание снижает эффективность.

Эта таблица систематизирует множество переменных, влияющих на сложный процесс сублингвальной абсорбции, предоставляя четкую структуру для понимания и оптимизации доставки лекарств этим путем.

Преимущества и недостатки сублингвального метода

Сублингвальный путь введения лекарственных средств обладает рядом существенных преимуществ, которые определяют его ценность в клинической практике, но также имеет и определенные ограничения.

Преимущества

- **Быстрое начало действия:** это одно из главных преимуществ, критически важное для купирования острых состояний, таких как приступы стенокардии, гипертонические кризы или сильная боль.
- **Высокая биодоступность и обход эффекта первого прохождения через печень:** За счет прямого поступления в системный кровоток, минуя печень достигается более полное и предсказуемое поступление активного вещества в организм. Это позволяет использовать меньшие дозы препарата по сравнению с пероральным приемом, снижая тем самым лекарственную нагрузку на печень и риск дозозависимых побочных эффектов.
- **Обход агрессивной среды желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):** Лекарственные препараты, введенные сублингвально, не подвергаются разрушительному воздействию желудочного сока (низкий pH), пищеварительных ферментов и значительных колебаний pH на протяжении ЖКТ. Это особенно важно для химически нестабильных соединений, таких как пептиды, белки и некоторые другие низкомолекулярные лекарства.
- **Удобство для особых групп пациентов: Сублингвальный путь часто является предпочтительным или единственно возможным для:**

1. Пациентов с дисфагией (затрудненным глотанием), которая может быть вызвана различными заболеваниями или возрастными изменениями.
2. Педиатрических и гериатрических пациентов, которым часто трудно проглотить таблетки или капсулы.
3. Пациентов, страдающих тошнотой и рвотой, которые не в состоянии принимать препараты перорально.
4. Некоторых психиатрических пациентов, у которых затруднен контроль за приемом пероральных лекарств (сублингвальные формы могут улучшить комплаентность и гарантировать прием препарата).

- **Возможность прерывания всасывания:** В случае развития острых нежелательных реакций на препарат, если он представлен в виде таблетки или пленки, его можно относительно легко удалить из полости рта, тем самым прекратив дальнейшее всасывание. Это преимущество отсутствует при пероральном или инъекционном введении.
- **Низкий риск инфекций:** По сравнению с инъекционными путями введения, сублингвальный метод не нарушает целостность кожных покровов и связан с минимальным риском инфекционных осложнений.
- **Удобство применения:** Многие сублингвальные лекарственные формы, такие как быстрорастворимые таблетки, пленки или спреи, не требуют запивания водой, что делает их удобными для использования в любых условиях, в том числе в дороге или при отсутствии доступа к воде.

Недостатки

- **Ограничения по дозе вводимого вещества:** Из-за относительно небольшой площади абсорбирующей поверхности подъязычной слизистой и ограниченного объема слюны, сублингвальный путь подходит в основном для высокоактивных лекарственных веществ, которые эффективны в малых дозах. Обычно доза препарата для сублингвального введения не превышает 20 мг.
- **Вкусовые характеристики препарата:** Неприятный, горький или раздражающий вкус лекарственного вещества может существенно снижать приверженность пациентов лечению, особенно при необходимости длительного или частого приема. Это требует использования специальных технологий маскировки вкуса при разработке лекарственных форм.
- **Возможное местное раздражение слизистой оболочки:** Некоторые лекарственные вещества или вспомогательные компоненты лекарственной формы могут вызывать местное раздражение, жжение, покалывание, онемение или даже изъязвление слизистой оболочки подъязычной области.
- **Влияние слюноотделения:** Как избыточное, так и недостаточное слюноотделение может негативно повлиять на процесс растворения лекарственной формы и абсорбцию активного вещества, как обсуждалось ранее.
- **Необходимость кооперации со стороны пациента:** Для достижения максимальной эффективности пациент должен строго следовать инструкциям по применению: удерживать препарат под языком до полного растворения, не глотать слюну преждевременно, не жевать и не рассасывать активно лекарственную форму (если это не предусмотрено инструкцией). Это может быть затруднительно для некоторых категорий пациентов (например, маленьких детей или лиц с когнитивными нарушениями).
- Ограниченная пригодность для препаратов с длительным или замедленным **высвобождением (в традиционных формах):** Классические сублингвальные лекарственные формы (таблетки, капли) обычно предназначены для быстрого высвобождения и абсорбции, что обеспечивает быстрое, но относительно кратковременное действие. Создание сублингвальных форм с пролонгированным или контролируемым высвобождением требует применения специальных фармацевтических технологий, таких как мукоадгезивные системы.
- **Ограниченный круг препаратов:** Далеко не все лекарственные вещества подходят для сублингвального введения по своим физико-химическим свойствам (например, очень крупные молекулы, вещества с очень низкой растворимостью в воде или очень высокой гидрофильностью).

Многие из перечисленных недостатков сублингвального метода, такие как ограничения по дозе, короткое время действия или проблемы с вкусом, являются прямыми стимулами для активной разработки инновационных лекарственных форм и систем доставки, которые будут рассмотрены в разделе . Таким образом, существующие ограничения парадоксальным образом способствуют прогрессу в этой области, направленному на их преодоление и расширение терапевтических возможностей сублингвального пути. Например, проблемы с дозировкой и проницаемостью пытаются решить с помощью наноносителей. Вопрос короткого времени действия и необходимости удержания препарата адресуется разработкой мукоадгезивных систем. Проблема неприятного вкуса решается технологиями его маскировки. Это демонстрирует, как вызовы стимулируют инновации в фармацевтической науке.

Преимущества и недостатки сублингвального метода

Аспект	Преимущества	Недостатки
Скорость наступления эффекта	Очень быстрая (минуты)	Обычно короткая продолжительность действия (для традиционных форм)
Биодоступность	Высокая, предсказуемая (особенно для ЛВ с высоким пресистемным метаболизмом)	Ограничения по молекулярной массе и липофильности ЛВ
Влияние ЖКТ/Печени	Обход агрессивной среды ЖКТ и эффекта первого прохождения через печень	—
Удобство применения	Удобно для особых групп пациентов (дисфагия, тошнота, педиатрия, гериатрия); многие формы не требуют воды	Необходимость кооперации пациента (не глотать, не жевать); возможное раздражение слизистой
Дозировка	Возможность использования меньших доз благодаря высокой биодоступности	Подходит в основном для высокоактивных ЛВ в малых дозах (обычно < 20 мг)
Вкус препарата	—	Неприятный вкус может снижать компанетность
Местные эффекты	Низкий риск системных инфекций (по сравнению с инъекциями)	Возможно местное раздражение, жжение, онемение
Возможность прерывания действия	Можно удалить ЛФ (таблетку, пленку) при нежелательных эффектах	—
Длительность действия	Обычно короткая (для традиционных форм)	Не подходит для длительного/замедленного высвобождения без спец. технологий
Универсальность по ЛВ	Подходит для ЛВ, нестабильных в ЖКТ или с высоким first-pass эффектом	Не все ЛВ подходят по физико-химическим свойствам

Эта таблица предоставляет сбалансированный взгляд на сублингвальный метод, помогая оценить его применимость в различных клинических ситуациях и понять существующие ограничения.

Лекарственные формы для сублингвального применения: от капель до инновационных систем

Разнообразие лекарственных форм, предназначенных для сублингвального введения, постоянно расширяется, отражая стремление фармацевтической науки оптимизировать доставку лекарственных веществ этим путем.

Сублингвальные капли

Разнообразие лекарственных форм, предназначенных для сублингвального введения, постоянно расширяется, отражая стремление фармацевтической науки оптимизировать доставку лекарственных веществ этим путем.

- **Описание:** Сублингвальные капли представляют собой жидкую лекарственную форму, обычно раствор или суспензию активного вещества, предназначенную для нанесения (закапывания) непосредственно под язык.
- **Особенности:** Эта форма позволяет относительно легко титровать (подбирать) индивидуальную дозу препарата, что может быть особенно важно в педиатрии или для препаратов с узким терапевтическим окном. Капли могут быть удобны для пациентов с выраженной дисфагией или для тех, кто не может или не хочет принимать твердые лекарственные формы. Абсорбция активного вещества из капель зависит от его концентрации в растворе, объема введенной дозы и времени удержания раствора под языком до проглатывания.
- **Применение:** Хотя капли упоминаются как одна из возможных лекарственных форм для сублингвального введения, конкретные примеры широко используемых препаратов в этой форме в представленных материалах ограничены. В качестве примеров можно привести сублингвальные капли витамина D и атропин в виде сублингвального раствора, исследованный также упоминаются "сублингвальные капли – концентрированный раствор для капания под язык, как у некоторых препаратов от кашля с никокодеином".
- **Преимущества:** Простота применения, возможность точного дозирования (особенно при использовании калиброванной пипетки, как указано для витаминного комплекса).
- **Недостатки:** Существует риск быстрого проглатывания слюны вместе с препаратом, что снижает полноту сублингвальной абсорбции. Растворы могут быть менее стабильны при хранении по сравнению с твердыми лекарственными формами. Точность дозирования может зависеть от аккуратности самого пациента при отмеривании капель.

Клиническое применение сублингвальных препаратов: обзор по терапевтическим группам

Сублингвальный метод введения нашел применение в различных областях медицины благодаря своим уникальным фармакокинетическим преимуществам. Ниже представлен обзор использования сублингвальных препаратов по основным терапевтическим группам.

Сердечно-сосудистые препараты
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Анальгетики
Опиоидные анальгетики (Бупренорфин, Фентанил):

Гормональные препараты
Половые гормоны (Эстрадиол, Прогестерон, Тестостерон):

Препараты для сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ)

Витамины

Сублингвальный путь активно осваивается для тех препаратов, где традиционные пероральные формы сталкиваются с определенными проблемами. Это может быть низкая или вариабельная биодоступность из-за интенсивного метаболизма при первом прохождении через печень (как, например, у ондансетрона или половых гормонов), необходимость очень быстрого начала действия (препараты для неотложной кардиологии или анальгетики), химическая нестабильность молекулы в агрессивной среде ЖКТ (пептидные препараты типа десмопрессина) или специфические механизмы действия, требующие прямого контакта со слизистой (аллерген-специфическая иммунотерапия). Таким образом, выбор сублингвального пути часто является не случайным, а стратегическим решением, направленным на оптимизацию фармакотерапии и улучшение терапевтического профиля лекарственного средства. Это не просто "еще один путь введения", а целенаправленный инструмент для преодоления барьеров, свойственных другим путям.

Данные мета-анализов

Мета-анализы, объединяющие результаты нескольких независимых исследований, предоставляют более высокий уровень доказательности.

- **СЛИТ при аллергическом рините :** Сетевой мета-анализ, включивший 22 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) с участием 4941 пациента, показал, что сублингвальная иммунотерапия (особенно с использованием аллергенов клещей домашней пыли) обладает наилучшей эффективностью в снижении симптомов аллергического ринита по сравнению
- с плацебо, стандартной фармакотерапией и даже подкожной иммунотерапией (ПКИТ)
- с аллергенами клещей. Важно отметить, что СЛИТ характеризовалась меньшим количеством побочных реакций и более высоким профилем безопасности.
- **СЛИТ при астме :** Систематический обзор 25 РКИ (1706 участников) выявил небольшое, но статистически значимое преимущество СЛИТ в снижении степени тяжести астмы по сравнению с плацебо. Влияние на симптомы астмы и потребность в медикаментах было менее однозначным, с признаками гетерогенности между включенными исследованиями. Тем не менее, СЛИТ была признана безопасной альтернативой ПКИТ для пациентов с астмой.
- **Витамин B12 :** Сетевой мета-анализ 13 исследований (4275 пациентов) показал, что все три основных пути введения витамина B12 (внутримышечный, пероральный и сублингвальный) эффективно повышают его уровень в сыворотке крови у пациентов с дефицитом. Статистически, внутримышечный путь занимал первое место по степени повышения уровня B12, за ним следовал сублингвальный путь, однако эти различия не были признаны клинически значимыми. Не было выявлено существенных различий между путями введения по их влиянию на уровень гемоглобина и другие параметры общего анализа крови.
- **Важность качества исследований:** При интерпретации результатов мета-анализов всегда следует учитывать качество первичных исследований, включенных в анализ. Как отмечено
- в 68, "мета-анализ только настолько хорош, насколько хороши включенные в него исследования". Если исходные исследования имеют систематические ошибки (смещения), то и результаты мета-анализа могут быть искажены.

Хотя мета-анализы предоставляют высокоуровневые доказательства, их выводы следует интерпретировать с определенной осторожностью, принимая во внимание возможную гетерогенность включенных исследований и специфику исследуемых популяций. Например, эффективность СЛИТ может зависеть от типа используемого аллергена, режима дозирования, длительности лечения и индивидуальных характеристик пациента. В случае с витамином B12, хотя все пути введения признаны эффективными, выбор конкретного пути может диктоваться такими факторами, как стоимость лечения, удобство для пациента, наличие или отсутствие синдрома мальабсорбции. Это подчеркивает важность персонализированного подхода к выбору терапии даже при наличии данных крупных мета-анализов и необходимость дальнейших качественных исследований для уточнения некоторых выводов.

Профиль безопасности и типичные побочные эффекты

Общие побочные эффекты, характерные для сублингвального пути:

- Местные реакции: Наиболее часто встречаются реакции в месте аппликации, такие как раздражение, жжение, покалывание, онемение слизистой оболочки под языком. Например, такие реакции описаны для нитроглицерина 14 и препаратов для СЛИТ.58
- Изменение вкусовых ощущений: Некоторые препараты могут вызывать неприятный привкус во рту.
- Нарушения слюноотделения: Возможно как избыточное слюноотделение, так и, наоборот, ощущение сухости во рту.

Общие побочные эффекты, характерные для сублингвального пути:

- **Нитроглицерин:** Часто вызывает головную боль (связанную с вазодилатацией церебральных сосудов), возможно развитие артериальной гипотензии (вплоть до ортостатического коллапса), головокружения, рефлекторной тахикардии.
- **Препараты для СЛИТ:** Основные побочные эффекты – местные реакции в полости рта (зуд, отек языка или губ, першение в горле). Реже могут возникать гастроинтестинальные симптомы (тошнота, боли в животе). Системные аллергические реакции при СЛИТ встречаются значительно реже, чем при ПКИТ, и обычно носят легкий характер.
- **Бупренорфин:** Может вызывать типичные для опиоидных анальгетиков побочные эффекты, такие как седация, головокружение, тошнота, запор. Риск угнетения дыхания при применении бупренорфина ниже, чем у полных агонистов опиоидных рецепторов, но он существует, особенно при сочетании с другими депрессантами ЦНС.
- **Каптоприл:** Характерным побочным эффектом ингибиторов АПФ, включая каптоприл, является сухой кашель. Также возможны артериальная гипотензия, изменение вкусовых ощущений (дисгевзия), кожная сыпь.
- **Мидазолам (буккальный/сублингвальный):** Основным риском при применении бензодиазепинов является угнетение ЦНС, включая седацию и потенциальное угнетение дыхания. Однако в исследовании при монотерапии буккальным мидазоламом у детей для купирования судорог значимого угнетения дыхания, требующего вмешательства, не наблюдалось.

Инновации в сублингвальной доставке лекарств: нанотехнологии, мукоадгезивные системы и 3D-печать

Несмотря на очевидные преимущества, сублингвальный путь введения имеет ряд ограничений, стимулирующих поиск и разработку инновационных подходов к созданию лекарственных форм. Современные фармацевтические технологии, такие как нанотехнологии, мукоадгезивные системы и 3D-печать, открывают новые горизонты для оптимизации сублингвальной доставки.

Наночастицы и наноносители

Цель применения нанотехнологий в сублингвальной доставке заключается в улучшении растворимости плохо растворимых лекарственных веществ, повышении их проницаемости через слизистую оболочку подъязычной области, защите активных компонентов от преждевременной деградации (например, ферментами слюны) и обеспечении контролируемого или направленного высвобождения.

Типы наноносителей: Для этих целей используются различные типы наноразмерных систем, включая:

- **Липосомы:** Везикулы, состоящие из одного или нескольких липидных бислоев, способные инкапсулировать как гидрофильные, так и липофильные лекарства.
- **Твердые липидные наночастицы (SLN) и наноструктурированные липидные носители (NLC):** Частицы, состоящие из твердых липидов, обладающие хорошей биосовместимостью и способностью к контролируемому высвобождению.
- **Полимерные наночастицы:** Частицы, изготовленные из биоразлагаемых (например, полилактид-ко-гликолид (PLGA), хитозан) или небиоразлагаемых полимеров.
- **Нановолокна:** Волокна нанометрового диаметра, которые могут быть получены методом электроформования и использованы для создания матриксов для доставки лекарств.
- **Наносферы и нанокапсулы:** Сферические наноструктуры, где лекарство может быть растворено, диспергировано или адсорбировано.

Примеры применения в контексте трансмукозальной (включая сублингвальную) доставки:

- **Нановолокна, нагруженные лекарством,** которые растворяются в присутствии слизи и позволяют лекарству проникать непосредственно в мелкие кровеносные сосуды при сублингвальном или буккальном применении.
- **Использование твердых липидных наночастиц (SLN),** встроенных в таблетки для буккальной доставки, что позволяет контролировать высвобождение лекарства и улучшать его проницаемость через слизистую. Также упоминаются нановолокна, содержащие липосомы или PLGA-наночастицы с инкапсулированными вакцинами, которые способны проникать через подъязычный эпителий свиньи и распознаваться дендритными клетками. Другой пример из этого источника – наносферы с ацикловиром, инкорпорированные в мукоадгезивные пленки, и SLN с куркумином, включенные в лиофилизированные губки для буккальной доставки.

Цель применения нанотехнологий в сублингвальной доставке заключается в улучшении растворимости плохо растворимых лекарственных веществ, повышении их проницаемости через слизистую оболочку подъязычной области, защите активных компонентов от преждевременной деградации (например, ферментами слюны) и обеспечении контролируемого или направленного высвобождения.

Мукоадгезивные лекарственные формы

Цель создания мукоадгезивных систем для сублингвального и буккального применения заключается в продлении времени контакта лекарственной формы со слизистой оболочкой полости рта. Это позволяет увеличить полноту абсорбции лекарственного вещества, обеспечить его однонаправленную доставку (преимущественно через слизистую, а не в просвет ЖКТ со слюной) и реализовать контролируемое или пролонгированное высвобождение.

Механизм мукоадгезии: Основан на использовании специальных полимеров (мукоадгезивов), таких как производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлоза – ГПМЦ), полиакриловой кислоты (карбопол, поликарбофил), хитозан и другие. Эти полимеры способны взаимодействовать со слоем муцина, покрывающим слизистую оболочку, за счет различных механизмов (образование водородных связей, ионное взаимодействие, механическое сцепление), обеспечивая прилипание лекарственной формы к месту аппликации.

Лекарственные формы: Наиболее распространенными мукоадгезивными формами для применения в полости рта являются таблетки и пленки.

- **Мукоадгезивные пленки:** Представляют особый интерес благодаря своей гибкости, малой толщине и способности точно повторять контуры слизистой. Примером технологии для создания таких пленок является BEMA (BioErodible Mucoadhesive), используемая для разработки двухслойных пленок, обеспечивающих однонаправленное высвобождение лекарства в сторону слизистой. На основе этой технологии созданы или разрабатываются препараты Onsolis (фентанил), бупренорфин, гранисетрон. Другим примером является Suboxone Film (бупренорфин/налоксон).

Преимущества мукоадгезивных систем: Улучшение биодоступности лекарственных веществ за счет пролонгированного контакта с абсорбирующей поверхностью и предотвращения быстрого смывания слюной. Возможность создания систем с пролонгированным высвобождением, что позволяет уменьшить частоту приема препарата и повысить комплаентность пациентов.

Применение 3D-печати в создании сублингвальных форм

Цель использования 3D-печати (аддитивного производства) в фармации – создание персонализированных лекарственных форм с точно заданной дозировкой, сложной геометрией и индивидуально настроенным профилем высвобождения активного вещества.

Технологии 3D-печати: В фармацевтической разработке исследуются различные методы 3D-печати, такие как струйная печать связующим веществом, экструзионная печать (например, моделирование методом послойного наплавления – Fused Deposition Modeling, FDM), стереолитография (SLA) и другие.

Преимущества 3D-печати для сублингвальных лекарственных форм:

- **Оптимизация структуры:** Возможность создания таблеток или пленок с контролируемой пористостью, увеличенной площадью поверхности и оптимизированными свойствами растворения, что способствует быстрому распаду и эффективному высвобождению лекарства в подъязычной области.
- **Многокомпонентные системы:** Технология позволяет создавать многослойные или многокамерные лекарственные формы, содержащие несколько активных веществ с различными профилями высвобождения или несовместимые компоненты в одной дозированной единице.
- **Персонализация дозы:** 3D-печать открывает путь к производству лекарств с индивидуально подобранной дозой для конкретного пациента, что особенно актуально в педиатрии, гериатрии или для препаратов с узким терапевтическим индексом.
- **Пример потенциала технологии:** Хотя препарат Spritam (леветирацетам) – первая одобренная FDA 3D-печатная таблетка – не является сублингвальной, его появление демонстрирует признание и потенциал аддитивных технологий в фармацевтической промышленности.

Интеграция с наноматериалами: Перспективным направлением является внедрение наночастиц или других наноматериалов в состав филаментов или чернил для 3D-печати. Это позволяет сочетать преимущества нанотехнологий (например, улучшение растворимости, повышение проницаемости) с возможностями 3D-печати по созданию сложных и персонализированных структур.

Другие инновации и перспективы

- **Сублингвальная вакцинация:** Проводятся активные исследования в области разработки вакцин для сублингвального введения. Исследования на мышах показали, что сублингвальная вакцинация против гриппа способна индуцировать иммунный ответ не только системно, но и локально в легких, в отличие от инъекционной вакцинации. Клинические исследования на людях в этой области являются перспективным направлением.
- **Усилители проницаемости (Permeation enhancers):** Это вещества, которые обратимо изменяют барьерные свойства слизистой оболочки, временно увеличивая ее проницаемость для лекарственных веществ. Их включение в состав сублингвальных лекарственных форм может способствовать улучшению абсорбции крупных молекул или веществ с низкой собственной проницаемостью.
- **Системы с контролируемым высвобождением:** Помимо быстрого высвобождения, актуальной задачей является разработка сублингвальных систем, обеспечивающих пролонгированное, пульсирующее или отсроченное высвобождение лекарственных веществ в соответствии с потребностями терапии.

Наибольший прорыв в области сублингвальной доставки лекарств, вероятно, будет достигнут за счет синергетического сочетания этих инновационных подходов. Например, представьте себе возможность 3D-печати индивидуализированных мукоадгезивных пленок, которые инкорпорируют наночастицы с лекарственным веществом. Такой подход может позволить создавать высокоэффективные системы доставки с точно контролируемым профилем высвобождения и улучшенной биодоступностью для широкого спектра лекарств, включая даже сложные биомолекулы, такие как пептиды и белки. 3D-печатные сублингвальные таблетки могут содержать "биоадгезивные... полимеры". Логично предположить, что объединение этих подходов может дать кумулятивный положительный эффект: наночастицы улучшают растворимость и проницаемость лекарства, мукоадгезивные компоненты обеспечивают длительный контакт со слизистой и контролируемое высвобождение, а 3D-печать позволяет точно дозировать препарат и создавать сложные структуры, адаптированные под индивидуальные потребности пациента. Такое сочетание технологий способно преодолеть многие из существующих ограничений и значительно расширить терапевтический потенциал сублингвального пути введения.

Сублингвальный метод введения лекарственных средств представляет собой ценный и многообещающий путь доставки, обладающий рядом неоспоримых преимуществ. Ключевыми из них являются быстрое начало терапевтического эффекта, обусловленное прямой абсорбцией в системный кровоток, и возможность обхода эффекта первого прохождения через печень, что приводит к повышению биодоступности многих препаратов и снижению лекарственной нагрузки на организм. Удобство применения, особенно для специфических групп пациентов (с дисфагией, тошнотой, в педиатрии и гериатрии), также вносит значительный вклад в его клиническую значимость.

Однако сублингвальный путь не лишен недостатков, среди которых ограничения по дозе вводимого вещества, возможное местное раздражение слизистой оболочки, влияние вкусовых характеристик препарата на комплаентность и зависимость от физиологических факторов, таких как слюноотделение. Успех сублингвальной терапии во многом зависит от правильного выбора препарата, соответствующего требованиям этого пути введения по своим физико-химическим свойствам, и от разработки оптимальной лекарственной формы, учитывающей анатомо-физиологические особенности подъязычной области.

Будущие направления исследований и разработок

Перспективы развития сублингвального метода связаны с решением существующих проблем и расширением его возможностей. Ключевые направления включают:

- **Фундаментальные исследования:** Дальнейшее углубленное изучение механизмов абсорбции через подъязычную слизистую для различных классов химических соединений, включая крупные молекулы и пептиды.
- **Разработка новых вспомогательных веществ:** Поиск и создание новых, безопасных и эффективных усилителей проницаемости (permeation enhancers), которые могли бы обратимо повышать проницаемость слизистой оболочки для трудно абсорбируемых лекарств.
- **Совершенствование фармацевтических технологий:** Активное развитие и внедрение инновационных технологий создания лекарственных форм, таких как нанотехнологии (наночастицы, нановолокна), мукоадгезивные системы (пленки, таблетки) и 3D-печать. Эти технологии направлены на улучшение растворимости, повышение стабильности, обеспечение контролируемого высвобождения и расширение спектра препаратов, пригодных для сублингвальной доставки, с особым акцентом на биофармацевтические препараты (пептиды, белки, вакцины).
- **Клинические исследования:** Проведение большего количества высококачественных, хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов для подтверждения клинической эффективности и безопасности новых сублингвальных препаратов и систем доставки.
- **Стандартизация методов оценки:** Разработка и валидация стандартизированных методов оценки сублингвальной абсорбции in vitro (например, с использованием моделей слизистой оболочки) и in vivo, что ускорит и удешевит процесс разработки новых препаратов.

Потенциал сублингвального пути в персонализированной медицине

Сублингвальный метод введения обладает значительным потенциалом в контексте развивающейся персонализированной медицины:

- **Индивидуализация дозирования:** Технологии, особенно 3D-печать, открывают возможность производства лекарственных форм с точно подобранной дозой для конкретного пациента, учитывая его возраст, вес, генетические особенности метаболизма и другие индивидуальные факторы.
- **Улучшение комплаентности:** Создание удобных и приятных на вкус лекарственных форм может значительно повысить приверженность лечению у специфических групп пациентов, для которых традиционные методы приема лекарств затруднительны.
- **Разработка "умных" систем доставки:** В перспективе возможно создание сублингвальных систем, способных высвобождать лекарственное вещество контролируемым образом в ответ на определенные физиологические стимулы или по заранее заданной программе, что позволит оптимизировать терапевтический эффект и минимизировать побочные реакции.

В целом, сублингвальный путь введения лекарственных средств продолжает активно развиваться, и благодаря научным достижениям и технологическим инновациям его роль в клинической практике будет, несомненно, возрастать, предлагая все более эффективные и безопасные решения для лечения широкого спектра заболеваний.

Источники

1. Medication Routes of Administration - StatPearls - NCBI Bookshelf, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548677/

2. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ - Гомельский государственный медицинский университет, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://gsmu.by/upload/file/kafedra%20studentu/farmakology/12.pdf

3. Суппозитории - EUPATI Toolbox, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://toolbox.eupati.eu/glossary/%D1%81%D1%8B%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE-%D0%B7%D0%B0%D0%BF%D0%B0%D0%BD%D0%BE-%D0%B3%D0%B0%D0%B7%D0%B0/?lang=ru

4. Sublingual administration - Wikipedia, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://en.wikipedia.org/wiki/Sublingual_administration

5. Общая фармакология Фармакокинетика – процесс всасывания, распределе, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://okush.spb.ru/prepodavatel/ilatovskaya/files/farmakologia.pdf

6. A Review on Sublingual Drug Delivery System for Better Bioavailability, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.ijpsjournal.com/article/A+Review+on+Sublingual+Drug+Delivery+System+for+Better+Bioavailability+

7. Diagram of sublingual glands and sublingual artery | Download Scientific Diagram - ResearchGate, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/figure/Diagram-of-sublingual-glands-and-sublingual-artery_fig1_333679847

8. Advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for Sublingual and Buccal Administration - PMC, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6846967/

9. Clinical pharmacokinetic study of latrepirdine via in silico sublingual administration - PMC, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8021625/

10. Способы введения медикаментов - Арсёрев Бирэ, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.apurpes-birja.ly.ru/meditsinskii-ukhod-domu/sposoby-vvedeniya-medikamentov.html

11. Diagrammatic representation of pathways for drug delivery through the... | Download Scientific Diagram - ResearchGate, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/figure/Diagrammatic-representation-of-pathways-for-drug-delivery-through-the-oral-cavity-mucosa_fig2_335837…

12. Schematic diagram of the sublingual and buccal regions in the oral cavity - ResearchGate, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-the-sublingual-and-buccal-regions-in-the-oral-cavity_fig1_337035167

13. www.pccarx.com, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.pccarx.com/pdf_files/100060_TB_SubMagna-PKStudy.pdf

14. Nitroglycerin - StatPearls - NCBI Bookshelf, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482382/

15. www.accessdata.fda.gov, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021134s004lbl.pdf

16. pdf.tres.ca, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pdf.tres.ca/dpd_pm/00043297.PDF

17. Pharmacokinetics and Effects on Saliva Flow of Sublingual and Oral ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1109967/

18. Nitroglycerin (oral route, sublingual route) - Mayo Clinic, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/nitroglycerin-oral-route-sublingual-route/description/drg-20072863

19. Buprenorphine - Wikipedia, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://en.wikipedia.org/wiki/Buprenorphine

20. Pharmacokinetics part 1: Overview, Absorption and Bioavailability, Animation - YouTube, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.youtube.com/watch?v=0d2F-GKSVYw&pp=0gcJCdgAo7VqN5tD

21. Sublingual versus oral administration of ketamine - Restorative Health, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.restorativehealthprimarycare.com/treatment-options/ketamine/sublingual-versus-oral-administration-of-ketamine

22. (PDF) SUBLINGUAL DRUG DELIVERY SYSTEM: A DETAILED ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/publication/386899460_SUBLINGUAL_DRUG_DELIVERY_SYSTEM_A_DETAILED_REVIEW

23. Nanocarriers based novel and effective drug delivery system - PubMed, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34587775/

24. Advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for Sublingual and Buccal Administration - PubMed, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829135/

25. Research and developments in buccal and sublingual drug delivery systems, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/research-and-developments-in-buccal-and-sublingual-drug-delivery-systems

26. Full article: Exploring the potential of mucoadhesive buccal films in geriatric medicine, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2023.2467329

27. SUBLINGUAL VITAMIN D3 EFFECTIVE IN A PATIENT RESISTANT TO CONVENTIONAL VITAMIN D SUPPLEMENTATION - PMC, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8115616/

28. Vitamins, жидкий сублингвальный комплекс витаминов группы В и витамин B12, натуральные ягоды, 59 мл (2 жидк. унц) - iHerb, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://kg.iherb.com/pr/nature-s-truth-vitamins-sublingual-b-complex-liquid-plus-b-12-natural-berry-2-fl-oz-59-ml/12769

29. Органические нитраты для сублингвального применения - список ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/publication/269181445_Grazax_sublingual_immunotherapy_in_pre-co-seasonal_and_continuous_treatment_regimens_Is_there_a_difference_in_clinical_efficacy

30. Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца: фокус на изосорбида динитрат | Remedium.ru, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://remedium.ru/doctor/cardiology/nitraty-v-lechenii-bolnykh-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-fokus-na-izosorbida-dinitrat/

31. Pharmacokinetics and Local Tolerability of a Novel Sublingual Formulation of Buprenorphine | Pain Medicine | Oxford Academic, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://academic.oup.com/painmedicine/article/20/1/143/4788299

32. Каптоприл 25мг 20 шт. таблетки купить по цене от 41.44 руб в ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.asna.ru/cards/kaptopril_25mg_n20_tab.html

33. pdfs.semanticscholar.org, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pdfs.semanticscholar.org/0188/b3d217a9588d59ed8d4c28dfd4e62bb8b813.pdf?1000

34. Sublingual Immunotherapy Allergy Tablets Defined | AAAAI, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/allergy-asthma-immunology-glossary/sublingual-immunotherapy-allergy-tablets-defined

35. Grazax sublingual immunotherapy in pre-co-seasonal and ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/publication/269181445_Grazax_sublingual_immunotherapy_in_pre-co-seasonal_and_continuous_treatment_regimens_Is_there_a_difference_in_clinical_efficacy

36. Презентация по ПМ02 МДК02.01 "Современные твердые лекарственные формы", дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://infourok.ru/prezentaciya-po-pm02-mdk02-01-sovremennye-tverdye-lekarstvennye-formy-5069012.html

37. Насольно эффективен сублингвальный спрей с витамином D?, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://internist.ru/publications/detail/naskolko-effektiven-sublingvalnyy-sprey-s-vitaminom-d/

38. Estradiol 1mg/ Progesterone 100mg Troches – Compounded HRT ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.bayviewrx.com/formulas/Estradiol-1-mg-Progesterone-100-mg-Oral-Sublingual-Troches-Menopause-Symptoms-Hormone-Replacement-Therapy-Estrogen-Deficiency-Progesterone-Deficiency-Perimenopause-Management

39. Plasma pharmacokinetics of desmopressin following sublingual ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/publication/7164504_Plasma_pharmacokinetics_of_desmopressin_following_sublingual_administration_An_exploratory_dose-escalation_study_in_healthy_male_volunteers

40. Plasma pharmacokinetics of desmopressin following sublingual ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625986/

41. Каптоприл-СТИ таблетки 50 мг инструкция по применению - ABBA РУС, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.ovsa-rus.ru/production/kaptopril/

42. Captopril: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://go.drugbank.com/drugs/DB01197

43. Лечение - Сообщество врачей по коморбидной кардиологии, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://cardiologyplus.ru/nosologies/ishemicheskaya-bolezn-serdtsa/lechenie/

44. ABSTRAL® (fentanyl citrate) sublingual tablets - Therapeutic Goods Administration (TGA), дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-fentanyl-citrate-131030-pi.pdf

45. 202788Orig1s000 - accessdata.fda.gov, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202788Orig1s000ClinPharmR.pdf

46. A review of the use of ketamine in pain management | Journal of ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://wmpllc.org/ojs/index.php/jom/article/view/647

47. Ketamine in Chronic Pain: A Review - PMC - PubMed Central, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11090814/

48. Кетамин: применение, побочные эффекты, дозировка и взаимодействия, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.apollohospitals.com.ru/medicines/ketamine

49. Bioidentical Hormones: Therapy, Uses, Safety & Side Effects - Cleveland Clinic, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/15660-bioidentical-hormones

50. Sublingual testosterone replacement improves muscle mass and ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8855818/

51. Testosterone Therapy Is Trending—for Women. Here's What to Know - Time, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://time.com/7259392/testosterone-therapy-women-benefits-risks/

52. Ликолид таблетки сублингвальные 3мг №10 цена от 372 руб, купить в аптеках Апрель, инструкция по применению, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://apteka-april.ru/product/26370-likopid-tabletki_sublingvalnye_1mg_10

53. Ondansetron - StatPearls - NCBI Bookshelf, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499839/

54. Fast Dissolving Film of Ondansetron Hydrochloride - International Journal of Pharmaceutical Research and Applications (IJPRA), дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://ijprajournal.com/issue_dpc/Fast%20Dissolving%20Film%20of%20Ondansetron%20Hydrochloride.pdf

55. Pharmacokinetics and bioavailability study of two ondansetron oral soluble film formulations in fasting healthy male Chinese volunteers - ResearchGate, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/publication/281553198_Pharmacokinetics_and_bioavailability_study_of_two_ondansetron_oral_soluble_film_formulations_in_fasting_healthy_male_Chinese_volunteers

56. Ondansetron: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://go.drugbank.com/drugs/DB00906

57. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37063866/

58. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30657298/

59. Customer reviews for MAX ABSORPTION, Vitamin B12 Sublingual Liquid Drops, Vegan Friendly | Walmart.com, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.walmart.com/reviews/product/174608227

60. Customer Reviews: Nature's Bounty Sublingual Liquid Vitamin B Complex with Vitamin B-12, 2 OZ - CVS, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.cvs.com/shop/nature-s-bounty-sublingual-liquid-vitamin-b-complex-with-vitamin-b-12-2-oz-prodid-1010778-reviews?skuId=328428

61. Efficacy of different routes of vitamin B12 supplementation for the ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11128391/

62. (PDF) Efficacy of different routes of vitamin B12 supplementation for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: A systematic review and network meta-analysis - ResearchGate, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/publication/377467008_Efficacy_of_different_routes_of_vitamin_B12_supplementation_for_the_treatment_of_patients_with_vitamin_B12_deficiency_A_systematic_review_and_network_meta-analysis

63. Bioavailability of Different Vitamin D Oral Supplements in Laboratory Animal Model - PMC, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6631968/

64. Pharmacokinetic Comparison of Sublingual Lorazepam with Intravenous, Intramuscular, and Oral Lorazepam (1982) | David J. Greenblatt | 135 Citations - SciSpace, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://scispace.com/papers/pharmacokinetic-comparison-of-sublingual-lorazepam-with-13xdayx30

65. Efficacy and safety of buccal midazolam for seizures outside the ..., дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39317197/

66. Efficacy of Intravenous Midazolam for Status Epilepticus in Childhood - ResearchGate, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.researchgate.net/publication/6275681_Efficacy_of_Intravenous_Midazolam_for_Status_Epilepticus_in_Childhood

67. Oral Ketamine as an Analgesic Therapy: Systematic Review of Randomised Clinical Trials, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40306314/

68. Систематический обзор и метаанализ, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://scardio.ru/content/education/courses/Sysobzormetanaliz.pdf

69. Pharmaceutical 3D Printing Technology Integrating Nanomaterials and Nanodevices for Precision Neurological Therapies - PMC - PubMed Central, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11965809/

70. Transmucosal drug delivery: prospects, challenges, advances, and future prospects, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425247.2025.2470224

71. 3D-Printed Sublingual Tablets for Rapid Drug Absorption: Design, Formulation, and Patient Compliance | OMICS International | Abstract, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://www.omicsonline.org/peer-reviewed/3dprinted-sublingual-tablets-for-rapid-drug-absorption-design-formulation-and-patient-compliance-134698.html

72. A Comparative Review of 3D Printing Technologies and their Applications: A Systematic Review for Future of Medicine Fabrication, дата последнего обращения: мая 9, 2025, https://ijponline.org/10.5530/ijpi.20250024