

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «СПРЕЙ»

Е.И. Грибкова¹, Д.Р. Джавахян²

¹ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов"

²Московский Государственный Медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова. Научно – образовательный институт фармации

Поступила в редакцию 24.01.2023 г.

Аннотация. В настоящее время, на территории Российской Федерации декларирован курс на импортозамещения на всех направлениях, в том числе и на фармацевтическом рынке. Для успешного выполнения обозначенной цели очень важно выявлять новые сырьевые базы, определять наиболее перспективные и необходимые лекарственные препараты, инновационные лекарственные формы и т.д. Для обозначенных направлений, позволяющих выполнить задачу по импортозамещению, и была определена цель и задачи для данного исследования. Цель данного исследования: изучить современное состояние и определить перспективы создания лекарственной формы спрей. Для поставленной цели были определены следующие задачи исследования: 1. определить основные преимущества лекарственной формы- спрей; 2. провести анализ ассортимента лекарственных препаратов в форме спрея, зарегистрированных на российском фармацевтическом рынке 3. выявить основные показатели качества, используемые для лекарственной формы «Спрей». Исследования было проведено в три этапа. На первом этапе при помощи контент-анализа был проведен сравнительный анализа двух лекарственных форм спрей и аэрозоль по следующим критериям: размер частиц, тип системы, упаковка, наличие фреона, использование специального технологического оборудования, влияние на озоновый слой. Выявлены основные преимущества лекарственной формы «Спрей». Для второго этапа исследования предварительно была разработана база данных изучаемого ассортимента, при помощи которой в дальнейшем был проведен анализ ассортимента, по таким показателям как: способ применения, по фармакологическому действию, по стране производителя. Материалами послужили следующие источники: государственный реестр лекарственных средств, справочник Видаля. В рамках заключительного этапа исследования был проведен критический анализ нормативных документов, регламентирующих качество лекарственной формы «Спрей» и обозначены основные показатели качества для данной лекарственной формы. В рамках проведенной работы изучено современное состояние использования лекарственной формы спрей, на примере различных фармакологических групп. Полученные результаты исследования можно использовать для обоснования разработки данной перспективной лекарственной формы.

Ключевые слова: лекарственный препарат, спрей, аэрозоль, показатели качества, анализ ассортимента

Одной из государственных задач на рынках всех направлений- обеспечить импортозамещение. Фармацевтический рынок не стал исключением. Основная доля лекарственных препаратов (ЛП) являются или зарубежного производства, или производятся из импортного сырья. В связи с этим, актуальным является поиск перспективных источников получения субстанций, установление

новых фармакологических свойств у уже известных действующих веществ и лекарственных растительных препаратов (ЛРП), разработка новых лекарственных форм, как с новыми активными фармацевтическими субстанциями (АФС), так и с субстанциями, включенными в различные лекарственные формы.

Как известно, одним из фармацевтических факторов, определяющих терапевтический эффект, а также биодоступность лекарственных

средств (ЛС) во многом определяется лекарственной формой. Именно лекарственная форма позволяет осуществлять адресный транспорт ЛС в заданный орган-мишень, за счет чего и повышается биодоступность лекарства.

Вышеизложенное позволило определить цель данного исследования: изучить современное состояние и определить перспективы создания лекарственной формы спрей. Для обозначенной цели нами были определены следующие задачи:

Задачи

1. Определить основные преимущества лекарственной формы- спрей
2. Провести анализ ассортимента лекарственных препаратов в форме спрея, зарегистрированных на российском фармацевтическом рынке
3. Выявить основные показатели качества, используемые для лекарственной формы «Спреи»

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Материалами данного исследования служили данные государственного реестра лекарственных средств, справочника Видаля, которые позволили разработать базу данных ЛП, представленных лекарственной формы спрей, зарегистрированных на российском фармацевтическом рынке. Также в работе были использованы статьи ГФ XIV издания. Для проведения исследования были использованы следующие методы: контент-анализ, метод сравнения, графический метод.

Исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе исследования был проведен контент-анализ. В рамках которого был выполнен сравнительный анализ двух лекарственных форм: аэрозоль и спрей. Данный этап позволил определить преимущества и недостатки перечисленных выше лекарственных форм. Далее был проведен анализ ассортимент всех спреев, зарегистрированных на российском фармацевтическом рынке. Для выполнения исследования на данном этапе была составлена предварительно база данных по изучаемой лекарственной форме. Анализ был проведен по следующим характеристика: способ применения, фармакологическое действие, страна производитель. На заключительном этапе исследования были обозначены показатели качества. Для этого были изучены нормативные документ, регламентирующий качество лекарственной формы «Спрей», в том числе Государственная Фармакопея (ГФ) XIV и Фармакопея Евразийского экономического союза (ФЕЗЭС), а также определены показатели качества, которые не вошли в

данные документы, но являются обязательными для подтверждения качества лекарственной формы «Спрей».

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время созданы новые виды неинвазивных и удобных для использования лекарственных форм, которые обеспечивают целенаправленное и эффективное поступление действующих веществ.

Одной из таких лекарственных форм являются спреи, которые относятся к аэрозольным препаратам и имеют ряд отличительных признаков. Преимущество их применения обусловлено возможностью создания альтернативы растворам. Кроме того, необходимо отметить, что растворы при хранении в первичной упаковке при вскрытии подвергаются микробной контаминации и ограничивается срок их применения. В случае использования флаконов с насадкой для распыления, обеспечивается равномерное распределение содержимого флакона и микробиологической стабильности.

В рамках одной из задач исследования нами были определены преимущества изучаемой лекарственной формы по сравнению с лекарственной формой - аэрозоли. Полученные результаты данного этапа представлены в таблице 1. Спреи представляют особый интерес для отечественной фармации. В отличие от аэрозолей они не требуют специального технологического оборудования, вспомогательных веществ в виде пропеллентов, упаковочного материала в виде аэрозольных баллончиков и не оказывают влияния на разрушение озонового слоя атмосферы. Высвобождение содержимого спрей-флакона происходит за счет давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя насосного типа или при сжатии полимерной упаковки. Спреи являются более грубодисперсными системами, по сравнению с аэрозолями. [ОФС.1.4.1.0002.15]. Размеры частиц диспергированного вещества в аэрозоле составляют от 1 до 5 мкм, в спрее – от 10 до 50 мкм. Спрей может применяться, как правило, для лечения кожных заболеваний, либо заболеваний полости рта, в тех случаях, когда пероральный способ приема лекарств не дает нужного терапевтического эффекта [1 - 6].

Спреи успешно применяются в современной медицинской практике и широко представлены на фармацевтическом рынке. Ассортимент ЛП в форме спреев разнообразен по способу их применения, по способу подачи и фармакологическому действию активных компонентов [7,8]. На следующем

этапе исследования нами были изучены основные классификационные характеристики, которые легли в основу анализа ассортимента лекарственной формы спрей. Также для данного этапа нами была разработана база данных зарегистрированных лекарственных препаратов в виде лекарственной формы -спрей. Для ее составления были использованы официальные справочники: государственный регистр лекарственных средств, государственный реестр лекарственных средств. Разработанная база данных была дополнена характеристиками, которые позволили провести запланированный анализ ассортимента лекарственных препаратов [9 - 11].

По способу применения выделяют спреи назальные, подъязычные, для местного применения и для наружного применения. По способу подачи спреи делятся на дозированные и недозированные. При этом спреи подъязычные всегда снабжены дозирующим устройством, в то время как спреи назальные, для местного и для наружного применения могут быть как дозированными, так и недозированными [12, 13].

В результате проведенного анализа ассортимента все зарегистрированные спреи для анализа ассортимента были разделены на две группы по способу применения. В настоящий момент преобладает лекарственная форма «Спреи» для наружного применения-49,5%.

Далее был проведен анализ по фармакологическому действию (рис.1). Преобладающее большинство среди спреев для местного применения - это антисептики, противомикробного действия, как только данного действия, так и комплексного фармакологического действия и другие (средства для лечения полости рта, лечение никотиновой зависимости и т.д.).

В настоящее время спрей считают оптимальной, наиболее практичной и эффективной лекарственной формой для наружного применения. Многие препараты, ранее выпускавшиеся в виде аэрозолей, сегодня переведены в форму спреев (каметон, ингалипт). Наряду с этим данная лекарственная форма широко используется для местного применения в ЛОР – практике, стоматологии, анестезиологии,

гинекологии, дерматологии и других областях медицины (Люголь, Лидокаин, Эпиген – интим, Ламизил). Для местного применения Люголь, Люголь Виалайн, Йодовидон, Йокс, Оралсепт, Тантум Верде, Септолете® плюс, Стрепсилс® Плюс, Пропосол-Н, Каметон, ТераФлю®ЛАР, Лидокаин Асепт, Анти-Ангин Формула, Максидол®Лор, Стопангин, Новосепт®форте, Лидокаин Виал, Ревмонн, Эпиген – интим, Никоретте.

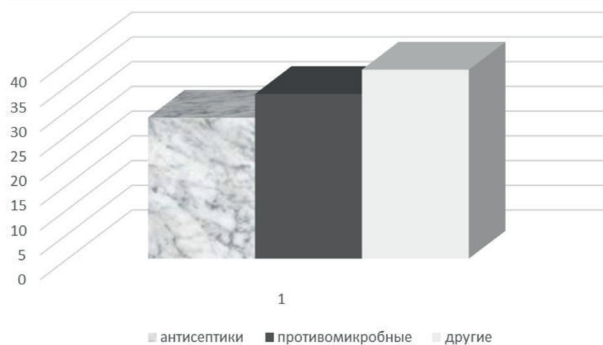


Рис. 1. Распределение спреев местного применения по фармакологическому действию

Спреи для наружного применения представлены следующими фармакологическими группами: антисептические, противогрибковые, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), для лечения алопеции и другие (рис.2). В группу «Другие» были отнесены спреи, как в первом, так и во втором случае, процентное соотношение, которых составило 5-6 %.

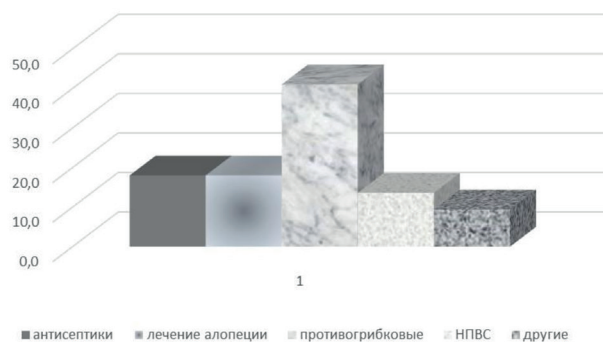


Рис. 2. Распределение спреев для наружного применения по фармакологическому действию

Таблица 1

Сравнительная таблица лекарственных форм спрей и аэрозоль

Показатель	Спрей	Аэрозоль
Размер частиц	От 10 до 50 мкм	От 1 до 5 мкм
Тип системы	Грубодисперсная	Мелкодисперсная
Использование специального технологического оборудования	Не требуется	Требуется
Использование пропелентов	Не используется	Используется
Упаковка	Флакон+	Только аэрозольный баллон
Влияние на озоновый слой	Не разрушает	Разрушает
Наличие фреона	-	+

По стране-производителю ЛП, изучаемой лекарственной формы распределились следующим образом (рис.3).

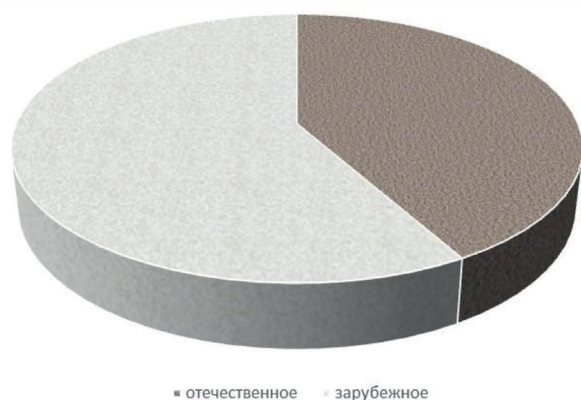


Рис. 3. Распределение спреев по стране производителя

Спреи для местного применения в преобладающем большинстве являются импортного производства - 57 %, остальные отечественного производства. Среди стран, в которых производятся спреи местного применения: Италия, Израиль, Британия, Германия и т.д. Спреи для наружного применения также в большинстве своем производятся иностранными производителями – 59 %, в таких странах, как Испания, Румыния, Германия, Франция и т.д. Данный показатель подтверждает актуальность изготовления ЛП в лекарственной форме «Спреи». В связи с этим, необходимо обозначить показатели качества для изучаемой лекарственной формы, что и было определено в заключительной задаче данного исследования.

Помимо общих для всех лекарственных форм показателей качества в соответствии с требованиями ОФС 1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» и («Описание», рН «Подлинность», «Количественное определение», «Микробиологическая чистота»), ГФ XIV издания и Фармакопея Евразийского экономического союза устанавливает для спреев дополнительные требования к качеству, включающие в себя следующие испытания [14,15]:

- выход содержимого упаковки (для недозированных спреев);
- однородность массы дозы (для дозированных спреев, содержащих растворы); ГФ XIV ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм», ФЕЗЭС 2.1.9.12. «Однородность массы доз, отмеренных из многодозовой упаковки»
- количество доз в упаковке (для дозированных спреев);

- размер частиц (для спреев, содержащих суспензию действующих веществ); ФЕЗЭС 2.1.9.13. «Оптическая микроскопия»
- однородность дозирования (для спреев, содержащих эмульсии и суспензии)
- динамическая вязкость ГФ XIV ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость», ФЕЗЭС 2.1.2.8. «Вязкость», 2.1.2.10 «Метод ротационной вискозиметрии»
- выход содержимого упаковки ОФС 1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи»
- масса содержимого упаковки ОФС 1.4.2.0007.15 «Масса (объем) содержимого упаковки», ФЕЗЭС 2.1.9.17.
- определение характеристик отпечатка факела распыла
- плотность ГФ XIV ОФС.1.2.10014.15 «Плотность» ФЕЗЭС 2.1.2.5. «Относительная плотность»

Показатели качества лекарственной формы «Спрей», приведенные в таблице 2 позволяют оценить их качество в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации и Фармакопеи Евразийского экономического союза. Однако следует отметить, что показатель, характеризующий фиксирование необходимой концентрации содержимого флакона при нанесении на кожные покровы не регламентировано. В связи с этим при разработке спрея предложено проводить определение характеристик отпечатка факела распыла спреевых композиций. Флакон с распылителем укрепляли на штативе, на определенном расстоянии от него (5 см) фиксировали экран из фильтровальной бумаги. Статический отпечаток факела распыла получали при однократном нажатии на насадку-распылитель после одного пробного распыления в сторону. Характеристики зон распыления оценивали по собственному цвету отпечатка, обусловленному цветом извлечения. Определяли форму зон распыления, их размер и площадь. Для оценки отпечатков неправильной формы измеряли минимальный (d_{\min}) и максимальный (d_{\max}) диаметры зон распыления. Рассчитывали средние значения диаметров и площадей зон распыления 15 отпечатков.

Для оценки распределения частиц по зонам распыления рассчитывали отношение внутренней и внешней зон распыления к общей площади отпечатка.

Результат признавался удовлетворительным в случае, если площадь внешней зоны разброса частиц составляла менее 35 % общей площади отпечатка факела распыла.

Анализ нормативных документов, регламентирующих качество лекарственной формы «Спрей»

№	Наименование показателя качества	Нормативный документ, регламентирующий качество лекарственной формы «Спрей»	
		ГФ XIV	ФЕЗЭС
11	Описание	ОФС 1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи»	2.1.2. «Физические и физико – химические методы анализа»
22	pH	ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия»	2.1.2.3.«Потенциометрическое определение pH» 2.1.2.4.«Определение приблизительного значения Рн»
33	Подлинность	1.2.1. «Методы физического и физико – химического анализа»	2.1.2. «Физические и физико – химические методы анализа»
44	Количественное определение		
55	Микробиологическая чистота	1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота»	2.3.1.2. «Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для их производства»
66	Размер частиц (для спреев, содержащих суспензию АФС)	ОФС 1.2.1.0009.15 «Оптическая микроскопия»	2.1.9.13. «Оптическая микроскопия»
77	Количество доз в упаковке (для дозированных спреев);	ОФС 1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи»	-
88	Однородность массы дозы (для дозированных спреев, содержащих растворы, в т.ч. суспензии и эмульсии)	ОФС 1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм»	2.1.9.12. «Однородность массы доз, отмеренных из многодозовой упаковки»
99	Динамическая вязкость	ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость»,	2.1.2.8. «Вязкость», 2.1.2.10 «Метод ротационной вискозиметрии»
110	Масса содержимого упаковки	ОФС 1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи»	2.1.9.17. «Масса (объем) содержимого упаковки»
111	Плотность	ГФ XIV ОФС.1.2.10014.15 «Плотность»	2.1.2.5. «Относительная плотность»
112	Определение характеристик отпечатка факела распыла	Отсутствует	Отсутствует

Наряду с этим качество получаемого спрея находится в прямой зависимости от величины капель и угла распыления. В состав некоторых спреев входят множество активных компонентов, обладающих различными физико – химическими свойствами. Часть поверхностно активных веществ распределяется по поверхности жидкости, а остальные находятся в объеме. При формировании новой поверхности (капли) ПАВ из объема стремятся на новую поверхность, снижая ее поверхностное натяжение.

Классический метод измерения поверхностного натяжения – метод отрыва кольца Дью Нуи позволяет определить только поверхностное натяжение в равновесном растворе, когда ПАВ уже не мигрируют на поверхность. Для анализа динамического поверхностного натяжения используют метод максимального давления в пузырьке с помощью тензиометра ВР50, который используют при разработке назальных спреев [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный контент-анализ позволил определить основные преимущества лекарственной формы - спрей по сравнению с лекарственной формой аэрозоль по следующим показателям: размер частиц, тип системы, упаковка и др. Для обоснования актуальности разработки новых ЛП в виде формы -спрей была разработана база данных по всем зарегистрированным ЛП на российском фармацевтическом рынке в виде спрея. В дальнейшем проведен анализ ассортимента по стране производителю, по фармакологическому действию, по способу применению. Данный анализ показал, что преобладающее большинство спреев импортного производства. На заключительном этапе исследования был проведен контент анализ нормативных документов, регламентирующих качество лекарственной формы «Спрей», при помощи которого были обозначены основные показатели качества

для данной лекарственной формы. Полученные результаты позволяют обосновать необходимость разработки лекарственной формы спрей.

Данное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ ВИЛАР №FGUU-2022-0011.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Farina D.J. // Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems. 1st ed. Elsevier Inc.; Amsterdam, The Netherlands. 2010, pp. 247–290.
2. Sangolkar S. // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2012. Vol.17, pp. 66–73.
3. Янкова В. Г. // Фармация. 2015. № 3. С. 29–32.
4. Kundoor V. // Pharm Res. 2010. Vol 27, pp. 30–36.
5. Warnken Z.N. // Molecular Pharmaceutics. 2018. №15(4), pp. 392–1402.
6. Pagar S.A. // J. Adv. Pharm. Edu.& Res. 2013. No3(4), pp. 333–346.
7. Абдыкадырова М.К. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015. №1. С. 377–378.
8. Губин М. М., Азметова Г. В. // Фармация. 2008. № 7. С. 40–48.
9. Государственный реестр Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 11.01.2022)
10. Грибкова Е.И. Щенкова Е. // Российский научный мир. 2013. №2. С.37–46
11. Регистр лекарственных средств Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения 11.01.2022)
12. Шикова Ю.В. Режим доступа: <http://research-journal.org/> (дата обращения 23.11. 2021).
13. Быковский С.Н., Василенко И.А., Демина Н.Б. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации: научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. Москва, Перо, 2015, 472 с.
14. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание. Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/index.html (дата обращения: 09.01.2022).
15. Фармакопея Евразийского экономического союза. Режим доступа: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/LSMI/Pages/pharmacopoeia.aspx> (дата обращения: 11.01.2022)
16. Hydraulic fracturing in unconventional reservoirs. Ch. 4. Multiscale fluid flow and transport in organic-rich shale// Gulf Professional Publishing. 2017, pp. 37–48
17. Руководство по составлению нормативной документации на лекарственные препараты в виде аэрозолей и спреев Москва. ООО «Типография «Миттель Пресс». 2017. 76 с.
18. Salade L. // Int J Pharm. 2019. No561, pp.47–65.
19. Djupesland P.G. // Drug Deliv Transl Res. 2013. № 3(1), pp. 42–62.
20. Dhakar C. R. // African Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacy. 2011. 196 No2(1), pp. 114–144.
21. Янкова В. Г. // Фармация. 2015. № 6. С. 38–41.

*Российский университет дружбы народов
*Грибкова Е. И. доцент кафедры Управления
и экономики фармации
E-mail: lenaimk@yandex.ru*

*Московский Государственный Медико-
стомато-логический Университет им. А.И. Ев-
докимова. Научно-образовательный институт
фармации
Джавахян Д.Р.
E-mail. diana2114@yandex.ru*

*Peoples' Friendship University of Russia
*Gribkova E. I., PhD., associate professor, Dept. of
Organization of Pharmaceutical Business
E-mail: lenaimk@yandex.ru*

*Moscow State Medical and Dental University.
A.I. Evdokimova. Scientific and Educational Institute
of Pharmacy
Dzhavakhyan D.,
E-mail. diana2114@yandex.ru*

CURRENT STATE AND PROSPECTS FOR THE CREATION OF THE DOSAGE FORM "SPRAY"

E.I. Gribkova¹, D.R. Dzhavakhyan²

¹RUDN University

²Moscow State University of Medicine and Dentistry A.I. Yevdokimov,
Scientific and Educational Institute of Pharmacy

Abstract. Currently, the Russian Federation has declared a policy of import substitution in all areas, including the pharmaceutical market. To successfully achieve this goal, it is very important to identify new raw material bases, determine the most promising and necessary drugs, innovative dosage forms, etc. To determine the main directions that allow to fulfill the task of import substitution, tasks were set for this study. The purpose of this study: to study the current state and determine the prospects for creating a dosage form of a spray. For this purpose, the following research objectives were identified: 1. to determine the main advantages of the dosage form - spray; 2. to analyze the range of medicines in the form of a spray registered on the Russian pharmaceutical market; 3. to identify the main quality indicators used for the dosage form "Sprays". The research was carried out in three stages. At the first stage, using content analysis, a comparative analysis of two dosage forms of spray and aerosol was carried out according to the following criteria: particle size, type of system, packaging, presence of freon, use of special technological equipment, impact on the ozone layer. The main advantages of the dosage form "Spray" are revealed. For the second stage of the study, a database of the studied assortment was previously developed, with the help of which the analysis of the assortment was subsequently carried out, according to such indicators as: method of application, pharmacological action, country of origin. The following sources served as materials: state register of medicines, Vidal reference book. As part of the final stage of the study, a critical analysis of the regulatory documents regulating the quality of the dosage form "Spray" was carried out and the main quality indicators for this dosage form were identified. As part of the work carried out, the current state of the use of the dosage form of the spray was studied, using the example of various pharmacological groups. The results of the study can be used to justify the development of this dosage promising form.

Keywords: drug, spray, aerosol, quality indicators, assortment analysis

REFERENCES

1. Farina D.J., Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems. 1st ed. Elsevier Inc.; Amsterdam, The Netherlands, 2010, pp. 247–290.
2. Sangolkar S., Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res, 2012, Vol.17, pp. 66–73.
3. Jankova V. G. Farmacija, 2015, №. 3, pp. 29–32.
4. Kundoor V., Pharm Res. 2010, Vol 27, pp. 30–36.
5. Warnken, Z.N., Molecular Pharmaceutics, 2018, №15(4), pp. 392–1402.
6. Pagar S. A., J. Adv. Pharm. Edu. & Res, 2013, No3(4), pp. 333–346.
7. Abdykadyrova M.K. Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta, 2015, №.1, pp. 377–378.
8. Gubin M. M., Azmetova G. V. //Farmacija, 2008, №. 7, pp. 40–48.
9. Gosudarstvennyj reestr Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed: 11 January 2022)
10. Gribkova E.I. Shhenkova E. //Rossijskij nauchnyj mir, 2013, №2, pp.37–46
11. Registr lekarstvennix sredstv. Available at: <https://www.rlsnet.ru/> (accessed 11 January 2022)
12. Shikova Ju.V. Available at: <http://research-journal.org/> (accessed 23 November 2021).
13. Bykovskij S.N., Vasilenko I.A., Demina N.B. Farmaceuticheskaja razrabotka: koncepcija i prakticheskie rekomendacii: nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlja farmaceuticheskoi otрасli. Moskva, Pero, 2015, 472 p.
14. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii, XIV izdanie. Available at: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/index.html (accessed:09 January 2022)
15. Farmakopeja Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza. Available at: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/LSMI/Pages/pharmacopoeia.aspx> (accessed: 11 January 2022)
16. Hydraulic fracturing in unconventional reservoirs. Ch. 4. Multiscale fluid flow and transport in organic-rich shale., Gulf Professional Publishing. 2017, pp. 37–48
17. Rukovodstvo po sostavleniju normativnoj dokumentacii na lekarstvennye preparaty v vide ajerozolei i spreev Moskva. OOO «Tipografija «Mittel' Press», 2017, p. 76.
18. Salade L., Int J Pharm, 2019, No561, pp.47–65.
19. Djupesland, P.G., Drug Deliv Transl Res, 2013, 3(1), pp. 42–62.
20. Dhakar C.R., African Journal of Pharmaceutical Sciences and Pharmacy, 2011, Vol 196, No2(1), pp. 114–144.
21. Jankova V.G. Farmacija, 2015, №. 6, pp. 38–41.