

РАЗРАБОТКА И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОКАПСУЛ ЛОРАТАДИНА

В.В. Давыдова¹, Э.Ф. Степанова¹, А.М. Шевченко¹, М.А. Огай¹,
М.В. Ларский¹, А.С. Чиряпкин¹, А.И. Сливкин², А.С. Беленова²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»
Поступила в редакцию 30.01.2023 г.

Аннотация. Аллергия – серьезная проблема современности. Одним из направлений совершенствования существующих лекарственных средств для лечения аллергии является, прежде всего, создание новых лекарственных форм, а также поиск наиболее рациональных сочетаний из различных фармакологических групп. Не исключение в этом поиске и антигистаминные препараты (например, лоратадин), которые в «тандеме» с ГКС (преднизолон), включенные в инновационные лекарственные формы, могут стать серьезной альтернативой существующему арсеналу лекарственных средств. Лоратадин — один из самых востребованных препаратов второго поколения, антигистаминная активность которого выше, чем у астемизола и терфенадина, вследствие большей прочности связывания с периферическими H₁-рецепторами, препарат лишен седативного эффекта и не потенцирует действие алкоголя. В настоящее время разрабатываются различные виды твердых лекарственных форм пролонгированного действия, в том числе, микрокапсулы, включенные в состав спансул или медул. Микрокапсулирование позволяет предохранить действующие вещества от воздействия внешних факторов, изолировать вещества, способные к взаимодействию, снизить летучесть веществ, маскировать вкус и запах, уменьшить раздражающее действие, обеспечить пролонгированное во времени выделение лекарственных средств. Примером использования микрокапсулирования может служить заключение в оболочки фармацевтической субстанции лоратадина, обладающего антигистаминной активностью. Целью настоящего явилась разработка микрокапсул и микрогранул лоратадина и их всестороннее биофармацевтическое исследование. В этой связи нами были использованы различные методы получения модельных составов микрокапсул и микрогранул лоратадина, определяющих разную скорость высвобождения активной субстанции и создания на их основе комбинированных лекарственных форм пролонгированного действия.

Микрокапсулы получали методом диспергирования в системе несмешивающихся жидкостей, напылением в дражировочном котле. Микрогранулы получали методом влажного гранулирования с использованием водных и спиртовых растворов пролонгирующих полимеров и пленкообразующих покрытий, а твердые дисперсии (ТД) лоратадина - методом плавления. В последующем микрокапсулы подвергались оценке по тесту «Растворение». Количественное определение лоратадина в пробах проводилось методом спектрофотометрии. Оптимальными параметрами по времени высвобождения субстанции обладали микрокапсулы, полученные из твердой дисперсии лоратадина с лактозой в цетиловом спирте.

Ключевые слова: микрокапсулирование, микрогранулирование, лоратадин, цетиловый спирт, пролонгированный эффект.

Аллергия является серьезной причиной заболеваемости во всем мире как в развитых, так и развивающихся странах [1,2]. Антигистаминные препараты второго поколения относятся к сред-

ствам первого выбора в лечении сезонной и круглогодичной аллергии [3,4,5,6,7,8]. Использование пероральных противоаллергических средств дает возможность менять дозировку препаратов в соответствии с динамикой заболевания. В последнее время широкое применение находит получение лекарственных форм, содержащих микрокапсулы

© Давыдова В.В., Степанова Э.Ф., Шевченко А.М.,
Огай М.А., Ларский М.В., Чиряпкин А.С., Сливкин А.И.,
Беленова А.С., 2023

[9]. Микрокапсулированные препараты выпускают в виде порошков, таблеток, брикетов, спансул, медул, суспензий, пеллет и др. Продолжаются исследования по использованию микрокапсул в инъекционных формах, глазных каплях, имплантационных таблетках и в терапевтических системах пролонгированного и направленного действия.

Большим преимуществом микрокапсулирования является возможность пролонгировать эффект действующих веществ, разделить по времени высвобождения компоненты в комбинированной лекарственной форме [10]. Так, например, авторами [11] подобраны оптимальные условия проведения процесса микрокапсулирования фурацилина в двойные оболочки, состоящие из водонерастворимого (Eudragit® L100) и водорастворимого (альгинат натрия, гуаровая камедь, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон) полимеров, изменение толщины которых в разных соотношениях (вещество:полимер) позволяет контролировать скорость высвобождения активного компонента, снижать кратность введения, оптимизировать концентрацию действующего вещества в месте введения и минимизировать побочные эффекты при создании новых лекарственных форм пролонгированного действия.

Важной областью применения микрокапсулирования в фармации является не только пролонгирование фармакологического эффекта, но предохранение действующих веществ от воздействия внешних факторов [12,13], совмещение в общей дозе ингредиентов, несовместимых при смешении в свободном виде, разделение реагирующих между собой веществ, объединенных в одной лекарственной форме, удлинение сроков годности субстанций, снижение их токсичности, улучшение органолептических свойств лекарственных средств [14,15,16].

Кроме того, имеющиеся сведения в отношении инкапсулированных лекарственных форм (аспирин, нифедипин, фенибут, кетопрофен и др.) [9,17,18], служат основанием предложить в качестве комплексной лекарственной формы – спансулы.

Спансулы имеют ценное свойство – способность совмещать в себе три, четыре и даже более пяти типов микродраже с разным временем высвобождения, а значит и всасыванием действующих веществ. В связи с этим, было целесообразно использовать настоящую лекарственную форму для инкапсулирования субстанции лоратадина.

Лоратадин выпускается в виде таблеток, капсул, детского сиропа для приема внутрь, однако в отношении других лекарственных форм выбор

ограничен, поэтому целью нашей работы явилась разработка комбинированной лекарственной формы в виде спансул, содержащих антиаллергические препараты разного механизма действия: глюкокортикостероид (преднизолон) и антигистаминный препарат (лоратадин). Учитывая схожесть физико-химических свойств указанных препаратов, во избежание наложения эффектов, имело смысл обеспечить поочередное высвобождение и пролонгирование.

Для этого нами были использованы разные методы получения модельных составов микрокапсул и микрогранул лоратадина, определяющих разную скорость высвобождения активной субстанции и создания на их основе пролонгированных форм комбинированного состава.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В работе в качестве связывающих веществ использовались водные и спиртовые растворы пролонгирующих полимеров и пленкообразующих покрытий:

1. Plasdon K-90 (Eph - 10) – 20% раствор (в спирте).
2. Колидон VA-64 20% раствор (в спирте).
3. Opodry R II COMPLITE FILM; Coating System code: 85F18422 WHITE -20% водный раствор
4. Aquarius Preferred H/SP BPP 218011 White Product Code 802684 Lot Number 0551706902 - 20% водный раствор
5. Shellak – 10% раствор (в спирте).
6. Benecell - Ashland Benecell; Nonionic Cellulose Ether; Type K4M-PH-CR; Lot 0001168478 - 10% водный раствор.
7. Kollicout MAE 100P – 10% раствор (в спирте).

В качестве наполнителей для микрогранул использовали лактозу, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ, pH 101) и фосфат кальция двузамещенный, которые добавляли к лоратадину до получения соотношения 1:10. Микрогранулы лоратадина получали методом влажного гранулирования с использованием растворов связывающего полимера.

Микрокапсулы лоратадина получали методом диспергирования в несмешивающихся жидкостях, в частности, диспергирования расплава твердой дисперсии лоратадина в цетиловом спирте в воде (1:1:1) [19,20].

Определение растворения микрокапсул и микрогранул осуществляли согласно ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [19]. Эксперимент проводили, используя прибор «Вращающаяся

корзинка» - Определитель РС-1 (Россия) при режиме перемешивания – 100 об/мин. В качестве среды растворения использовали раствор 0.1 М соляной кислоты объемом 500 мл. Температура в ходе анализа поддерживалась на уровне $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Анализируемую капсулу помещали в корзинку, которую затем опускали в среду растворения, и приводили её во вращение. Каждые 5 минут отбирали анализируемую пробу объемом 5 мл для спектрофотометрического определения количественного содержания лоратадина, перешедшего в раствор. Затем добавляли в ёмкость с анализируемым раствором 5 мл растворителя и продолжали проведение эксперимента. Детектирование проводили на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр, Россия) при длине волны 240 нм. В качестве раствора сравнения использовали среду растворения (0.1 М соляная кислота).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Микрогранулы смеси лоратадина с лактозой, микрокристаллической целлюлозой (МКЦ), фосфатом кальция двузамещенным в соотношении 1:10 получали методом влажного гранулирования с использованием вышеуказанных водных и спиртовых растворов пролонгирующих полимеров и пленкообразующих покрытий. Затем влажные грануляты сушили при температуре $40-50^\circ\text{C}$ и калибровали сквозь сито 0.5 мм. Составы микрогранул представлены в таблице 1.

Таблица 1

Модельные составы микрогранул

№	Состав микрогранул
1	Лоратадин – 1.0; Лактоза – 9.0; Колидон VA-64 – 0.57
2	Лоратадин – 1.0; Лактоза – 9.0; Plasdon K-90 -0.57
3	Лоратадин – 1.0; Лактоза – 9.0; Kollicout MAE 100P – 0.28
4	Лоратадин – 1.0; МКЦ – 9.0; Колидон VA-64 – 0.75
5	Лоратадин – 1.0; МКЦ – 9.0; Plasdon K-90 -0.75
6	Лоратадин – 1.0; МКЦ – 9.0; Kollicout MAE 100P - 0.38
7	Лоратадин – 1.0; Кальция фосфат – 9.0; Колидон VA-64 - 0.66
8	Лоратадин – 1.0; Кальция фосфат – 9.0; Plasdon K-90 - 0.66
9	Лоратадин – 1.0; Кальция фосфат – 9.0; Kollicout MAE – 0.33

Кроме того, получены микрокапсулы следующими методами:

1. Напылением пленкообразующих покрытий в дражировочном котле (Таблица 2).
2. Диспергированием в системе несмешивающихся жидкостей - 1 вид микрокапсул.

В качестве основы для получения микрокапсул использовали цетиловый спирт. Для создания

Таблица 2

Модельные составы микрокапсул, полученных методом напыления в дражировочном котле

№	Состав микрокапсул
1	Лоратадин – 1.0; Лактоза – 9.0; Plasdon K-90 -0.57; Opodry R II WHITE – 0.45
2	Лоратадин – 1.0; Лактоза – 9.0; Plasdon K-90 -0.57; Aquarius Preferred White -0.45
3	Лоратадин – 1.0; Лактоза – 9.0; Plasdon K-90 -0.57; Shellak – 0.26

пористого каркаса в состав микрокапсул добавляли лактозу.

Методика получения микрокапсул заключалась в следующем: в расплаве цетилового спирта ($t=70^\circ\text{C}$) диспергировали лоратадин, получая суспензию, затем добавляли лактозу (1:1:1). Полученную смесь тонкой струйкой вливали в теплую воду ($t=45^\circ\text{C}$) и диспергировали пропеллерной мешалкой до охлаждения, для чего ставили сосуд с дисперсионной средой в емкость со льдом. После этого микрокапсулы отфильтровывали на вакуум-фильтре, сушили на воздухе, калибровали сквозь сито размером 0.5 мм. Таким образом, получили микрокапсулы следующего состава:

Лоратадин – 1.0

Лактоза – 1.0

Цетиловый спирт – 1.0

С целью определения пролонгирующих свойств, полученные микрогранулы и микрокапсулы подвергали испытанию на тест ОФС 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Методика описана в разделе «Материалы и методы». Для построения калибровочного графика готовили раствор СО лоратадина. Растворитель 0.1 М соляная кислота. Навеска 0.1011 г лоратадина в м.к. на 100 мл растворителя (исходный раствор). Проводили измерение спектров поглощения для различных разведений при 240 и 280 нм (Таблица 3).

Оптическая плотность, D

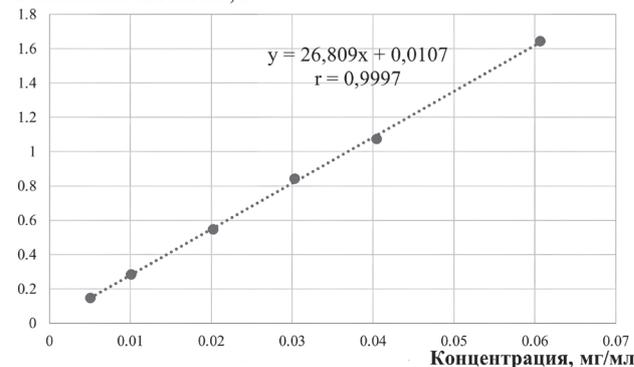


Рис. 1. Калибровочный график поглощения лоратадина в 0.1 М растворе соляной кислоты

Таблица 3.

Данные спектров поглощения для различных разведений лоратадина

Разведение	C, мг/мл	D, 240	D, 280
0.5 мл до 100 мл	0.005055	0.1474	0.1291
1 мл до 100 мл	0.01011	0.2833	0.2476
1 мл до 50 мл	0.02022	0.5469	0.4798
1.5 мл до 50 мл	0.03033	0.8413	0.7376
2 мл до 50 мл	0.04044	1.0735	0.9432
3 мл до 50 мл	0.06066	1.6441	1.4405

На рисунке 2 приведены спектры среды растворения гранулята лоратадина через каждые 5 минут.

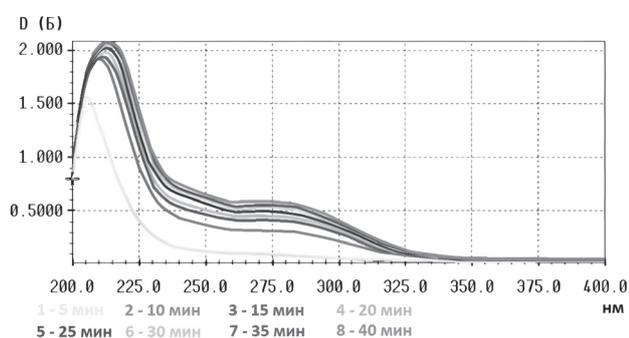


Рис. 2. Спектры среды растворения гранулята лоратадина через каждые 5 минут

Для приготовления раствора СО гранулята отвешивали 0.030 грамм (точная навеска) гранулята и переносили в мерную колбу на 100 мл. Затем добавляли 80 мл 0.1 М соляной кислоты и колбу ставили на шейкер на 1 час. Далее раствор доводили до метки водой. Брали аликвоту 2 мл и переносили в мерную колбу на 10 мл, доводили объем мерной колбы до метки водой.

Таблица 4

Высвобождение лоратадина из микрокапсул с лактозой и цетиловым спиртом без учета отбора аликвоты и добавления 5 мл среды растворения

Время, мин	Оптическая плотность при 240 нм	% высвобождения лоратадина
5	0.641	23.28
10	0.4428	62.81
15	0.5406	76.68
20	0.5878	83.38
25	0.6571	93.21
30	0.7091	100.58
35	0.7197	102.085
40	0.7527	106.77

*Примечание – оптическая плотность капсулы 0.1793; оптическая плотность гранулята 0.5257; суммарная оптическая плотность 0.705.

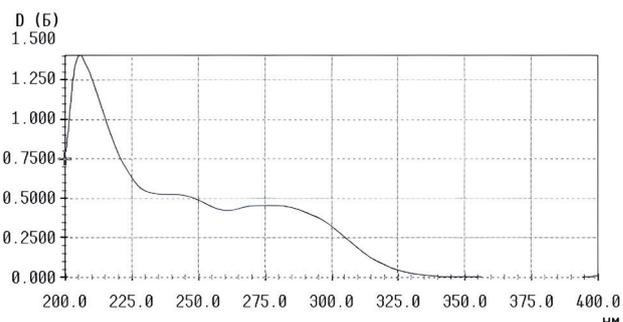


Рис. 3. Спектр СО гранулята лоратадина

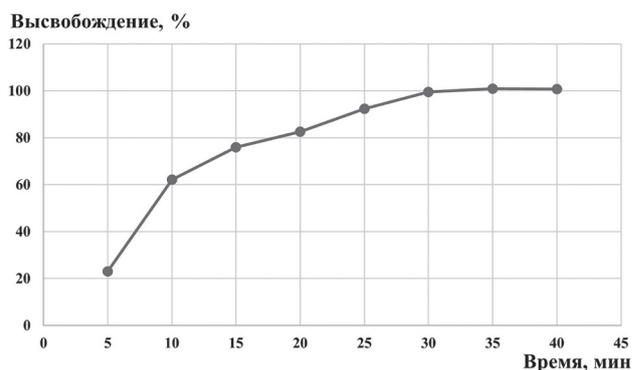


Рис. 4. Высвобождение лоратадина из микрокапсул с лактозой и цетиловым спиртом

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненного комплекса исследований было установлено, что использование лоратадина в лекарственной форме спансулы целесообразно, так как высвобождение субстанции из микрокапсул может быть оптимальным в случае использования вспомогательной композиции с лактозой и цетиловым спиртом. Это было установлено с помощью биофармацевтического исследования *in vitro*, основанного на тесте «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». В качестве диализата использовали 0.1 М раствор соляной кислоты. Оптимум выбора диализата, условия проведения эксперимента были установлены впервые и подтверждены спектрофотометрически.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ильина Н.И. // Российский аллергологический журнал. 2022. Т. 19. № 3. С. 285-288.
- Русских И.С., Черемных А.И. // Международный студенческий научный вестник. 2021. №3. С. 17.
- Карева Е.Н. // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6. № 2. С. 92-97.
- Терехова Е.П., Ненашева Н.М., Терехов Д.В. // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 8. С. 32-41.

Давыдова В.В., Степанова Э.Ф., Шевченко А.М., Огай М.А., Ларский М.В., Чирякин А.С., Сливкин А.И., Беленова А.С.

5. Шабанов Д.В., Лутковская Ю.Е. // Медицинский совет. 2020. № 16. С. 26-35.

6. AlMasoud N., Bakheit AH., Alshammari MFM., Abdel-Aziz HA., AlRabiah H. // Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2022. No. 47, pp. 55-90.

7. Kaiser H.B., Gopalan G., Chung W. // Allergy and Asthma Proceedings. 2008. Vol. 29, No. 6, pp. 654-658.

8. Yeleken G., Ustenova G., Kottowska H., Szni-towska M., Golenia E. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2017. Vol. 9, No 4, pp. 401-406.

9. Постраш Я.В., Хишова О.М. // Вестник фар-мации. 2010. 48 (2). С. 1-7.

10. Орлова С.В., Никитина Е.А., Карпухин Д.В., Некрасова Т.Э. // Химико-фармацевтиче-ский журнал. 2020. Т. 54. № 12. С. 48-51.

11. Грехнева Е.В., Кудрявцева Т.Н. // Auditori-um. Электронный научный журнал Курского госу-дарственного университета. 2018. № 2. (18). С. 8.

12. Белошапкина О.М., Семкина О.А. // «Фар-мацевтическая разработка для медицины, космо-тологии и ветеринарии», сборник трудов X Меж-

дународной конференции, 15-16 декабря 2022 г., Москва, 2022, с. 357-360.

13. Свентицкий Е.Н., Торопов Д.К., Егорова Т.С. // Биотехнология. Т. 36. № 2. С. 56-63.

14. Хишова О.М. // Вестник фармации. 2022. №1 (95). С. 63-67.

15. Garg A., Chhipa K., Kumar L. // European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. 2018. Vol. 5, No 3, pp. 401-406.

16. Neubauer M.P. // Adv. Colloid Interface Sci. 2014. No. 207, pp. 65-80.

17. Полковникова Ю.А., Тульская У.А., Чупан-дина Е.Е. // Вестник ВГУ. 2017. №3. С. 110-113.

18. Palmieri G.F., Martell S., Lauri D. // Drug Dev. and Ind. Pharm. 1996. No. 9-10. P. 951-957.

19. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т.I-II. Москва, 2018. Режим доступа:<https://femb.ru/record/pharmacopea14> (10.11.22)

20. Силаева С.Ю., Беленова А.С., Сливкин А.И., Чупандина Е.Е., Нарышкин С.Р., Краснюк И.И. // Конденсированные среды и межфазные границы. 2020. №22 (2). С. 173-181.

Пятигорский медико-фармацевтический ин-ститут - филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздра-ва России

Давыдова В.В., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биологии и физиологии,

E-mail; arakviktoria@mail.ru

Степанова Э.Ф., профессор кафедры фарма-цевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Шевченко А.М., профессор кафедры фарма-цевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: nplfarmak-50@ya.ru

Огай М.А., профессор кафедры фармацевти-ческой технологии с курсом медицинской биотех-нологии

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Ларский М.В., Доцент кафедры фармацевти-ческой химии

E-mail: m.v.larsky@pmedpharm.ru

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (branch of the Volgograd State Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation

Davydova V.V., PhD., Associate Professor; Department of Biology and Physiology

E-mail: arakviktoria@mail.ru

Stepanova E.F., PhD., DSci., Full Professor; Department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Shevchenko A.M., PhD., DSci., Full Professor; Department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology

E-mail: nplfarmak-50@ya.ru

Ogay M.A., PhD., DSci., Full Professor; Department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Larsky M.V., PhD., Associate Professor of Pharmaceutical Chemistry

E-mail: m.v.larsky@pmedpharm.ru

Чиряпкин А.С., преподаватель кафедры фармацевтической химии
E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

Chiriapkin A.S., Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry
E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»
Сливкин А.И., Заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии
E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Voronezh state University
Slivkin A.I., PhD., DSci., Full Professor, Head of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology
E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Беленова А.С., ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии
E-mail: alenka198322@mail.ru

Belenova A.S., PhD., Assistant Professor, of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology
E-mail: alenka198322@mail.ru

DEVELOPMENT AND BIOPHARMACEUTICAL STUDY OF LORATADINE MICROCAPSULES

V.V. Davydova¹, E.F. Stepanova¹, A.M. Shevchenko¹, M.A. Ogai¹, M.V. Larsky¹,
A.S. Chiriapkin¹, A.I. Slivkin², A.S. Belenova²

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - a branch of the Volga State Medical University of the Ministry of Health of Russia
²Voronezh state University

Abstract. Allergies are a serious problem of our time. One of the areas of improvement of existing drugs for the treatment of allergies is, first of all, the creation of new dosage forms, as well as the search for the most rational combinations from various pharmacological groups. Antihistamines (for example, Loratadine), which, in tandem with GCS (Prednisolone) included in innovative dosage forms, can be a serious alternative to the existing arsenal of drugs, are no exception in this search. Loratadine is one of the most popular drugs of the second generation, the antihistamine activity of which is higher than that of Astemizole and Terfenadine, due to the greater strength of binding to peripheral H1 receptors, the drug is devoid of sedation and does not potentiate the effect of alcohol. Currently, various types of solid dosage forms of prolonged action are being developed, including microcapsules included in the composition of spancules or medules. Microencapsulation makes it possible to protect active substances from external factors, to isolate substances capable of interaction, to reduce volatility of substances, to mask taste and smell, to reduce irritating effect, to provide time-prolonged release of drugs. An example of the use of microencapsulation is the encapsulation of a Loratadine drug substance having antihistamine activity. The purpose of the present invention was to develop Loratadine microcapsules and microgranules and their comprehensive biopharmaceutical study. In this regard, we have used various methods for the preparation of model formulations of microcapsules and microgranules of loratadine, which determine the different rates of release of the active substance and the creation of combined dosage forms of prolonged action on their basis.

The microcapsules were prepared by dispersing in a system of immiscible liquids by spraying in a digester. Microcapsules were prepared by wet granulation using aqueous and alcoholic solutions of prolonging polymers and film-forming coatings, and solid dispersions (TD) of Loratadine by melting. Subsequently, the microcapsules were evaluated according to the dissolution test. Assay of Loratadine in samples was performed by spectrophotometry. The optimal parameters for the release time of the substance were microcapsules obtained from a solid dispersion of Loratadine with lactose in cetyl alcohol.

Keywords: microencapsulation, microgranulation, loratadine, cetyl alcohol, prolonged effect.

REFERENCES

1. N.I. Ilyina., Russian Allergological Journal, 2022, Vol. 19, No. 3, pp. 285-288.
2. Russkikh I.S., Cheremnykh A.I., International Student Scientific Bulletin, 2021, No. 3, p. 17.
3. Kareva E.N., ABC. Medical review, 2022, Vol. 6, No. 2, pp. 92-97.
4. Terekhova E.P., Nenasheva N.M., Terekhov D.V., Effective pharmacotherapy, 2020, Vol. 16, No. 8, pp. 32-41.
5. Shabanov D.V., Lutkovskaya Yu.E., Medical Council, 2020, No. 16, p. 26-35.
6. AlMasoud N., Bakheit AH., Alshammari MFM., Abdel-Aziz HA., AlRabiah H., Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2022, No. 47, pp. 55-90.
7. Kaiser H.B., Gopalan G., Chung W., Allergy and Asthma Proceedings, 2008, Vol. 29, No. 6, pp. 654-658.
8. Yeleken G., Ustenova G., Kottowska H., Sznitowska M., Golenia E., Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2017, Vol. 9, No. 4, pp. 401-406.
9. Postrash Y.V., Hishova O.M., Bulletin of Pharmacy, 2010, 48 (2), pp. 1-7.
10. Orlova S.V., Nikitina E.A., Karpukhin D.V., Nekrasova T.E., Chemical and Pharmaceutical Journal, 2020, Vol. 54, No. 12, pp. 48-51.
11. Grekhneva E.V., Kudryavtseva T.N., Auditorium. Electronic scientific journal of Kursk State University, 2018, No. 2(18), p. 8.
12. Beloshapkina O.M., Semkina O.A. " Pharmaceutical Development for Medicine, Cosmetology and Veterinary Medicine, "collection of works of the X International Conference, December 15-16, 2022, Moscow, 2022, pp. 357-360.
13. Sventitsky E.N., Toropov D.K., Egorova T.S., Biotechnology, Vol. 36, No. 2, pp. 56-63.
14. Hishova O.M., Bulletin of Pharmacy, 2022, No.1(95), pp. 63-67.
15. Garg A., Chhipa K., Kumar L., European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2018, Vol. 5, No. 3, pp. 401-406.
16. Neubauer M.P., Adv. Colloid Interface Sci, 2014, No. 207, pp. 65-80.
17. Polkovnikova Yu.A., Tula U.A., Chupandina E.E., Vestnik VSU, 2017, No. 3, pp. 110-113.
18. Palmieri G.F., Martell S., Lauri D., Drug Dev. and Ind. Pharm, 1996, No. 9-10, pp. 951-957.
19. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed. T.I-II, Moscow, 2018, Access mode: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (10.11.22)
20. Silaeva S.Yu., Belenova A.S., Slivkin A.I., Chupandina E.E., Naryshkin S.R., Krasnyuk I.I., Krasnyuk I.I., Condensed media and interfacial boundaries, 2020, No. 22(2), pp. 173-181.