

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1639](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1639)  
УДК 615.214.2 + 615.213 + 615.45



Оригинальная статья / Research article

## Анализ и оценка перспектив разработки новых лекарственных средств производных бензодиазепинов

Н. Ю. Порсева<sup>1</sup>, Ф. В. Собин<sup>1</sup>✉, А. В. Солонина<sup>1</sup>, Н. А. Пулина<sup>1</sup>,  
Е. Р. Курбатов<sup>1</sup>, О. Н. Дворская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России), 454092, Россия, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

✉ Контактное лицо: Собин Федор Владимирович. E-mail: fff-2005@mail.ru

ORCID: Н. Ю. Порсева – <https://orcid.org/0000-0002-3396-1567>; Ф. В. Собин – <https://orcid.org/0000-0002-8416-6934>;  
А. В. Солонина – <https://orcid.org/0000-0002-2745-7698>; Н. А. Пулина – <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>;  
Е. Р. Курбатов – <https://orcid.org/0000-0001-6426-7976>; О. Н. Дворская – <https://orcid.org/0000-0003-4774-8887>.

Статья поступила: 03.11.2023

Статья принята в печать: 15.12.2023

Статья опубликована: 27.12.2023

### Резюме

**Введение.** Использование лекарственных препаратов, производных бензодиазепина для лечения различных заболеваний продолжает оставаться актуальным. Бензодиазепины одобрены большинством регуляторных органов стран мира. Несмотря на большое количество побочных эффектов и немедикаментозное применение они становятся все более перспективными в неотложной помощи при затяжных судорогах и эпилептическом статусе.

**Цель.** Осуществить анализ зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств на основе производных бензодиазепинов и провести оценку перспектив разработок в данном направлении.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на основе нормативных правовых актов в сфере здравоохранения и обращения лекарственных средств, публикаций российских и зарубежных авторов, результатов научных исследований с использованием методов ситуационного, сравнительного, структурно-логического и контент-анализа. Информационной базой исследования послужили онлайн база данных «Государственный реестр лекарственных средств» ([grls.minzdrav.gov.ru](http://grls.minzdrav.gov.ru)), базы данных рецензируемых изданий: PubMed и Scopus.

**Результаты и обсуждение.** Получены данные по ассортименту лекарственных средств производных бензодиазепинов по показателям: международные непатентованные наименования, торговые наименования, лекарственные препараты, страны и предприятия производители, лекарственные формы. Обсуждается проблема «лекарственного суверенитета». Обнаружены перспективные ниши для разработки инновационных лекарственных средств производных бензодиазепинов.

**Заключение.** Установлено, что на российском фармацевтическом рынке представлены в основном отечественные лекарственные препараты бензодиазепинового ряда, при этом отмечается некоторый дефицит фармацевтических субстанций. В России не зарегистрированы такие лекарственные формы как пленки, пластыри трансдермальные и препараты для ингаляционного применения производных бензодиазепинов. Актуально создание инновационных лекарственных форм способных обеспечить быстрый, неинвазивный и социально приемлемый способ применения при высоком показателе приверженности лечения пациентами.

**Ключевые слова:** бензодиазепины, ассортимент, лекарственные формы

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Н. Ю. Порсева, Ф. В. Собин провели обработку данных агрегаторов баз данных «Государственный реестр лекарственных средств» ([grls.minzdrav.gov.ru](http://grls.minzdrav.gov.ru)), PubMed и Scopus, участвовали в непосредственном написании статьи. А. В. Солонина, Н. А. Пулина осуществляли научное руководство и консультирование, участвовали в написании, рецензировании и формулировке выводов. Е. Р. Курбатов и О. Н. Дворская принимали участие в интерпретации результатов исследования и редактировании. Данная статья написана и согласована при участии всех авторов.

**Финансирование.** Исследование проведено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 год.

**Для цитирования:** Порсева Н. Ю., Собин Ф. В., Солонина А. В., Пулина Н. А., Курбатов Е. Р., Дворская О. Н. Анализ и оценка перспектив разработки новых лекарственных средств производных бензодиазепинов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4–1):41–46. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1639](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1639)

## Analysis and Evaluation of Prospects for the Development of New Drugs Derived from Benzodiazepines

Natalya Yu. Porseva<sup>1</sup>, Fedor V. Sobin<sup>1</sup>✉, Anna V. Solonina<sup>1</sup>, Natalya A. Pulina<sup>1</sup>,  
Evgeniy R. Kurbatov<sup>1</sup>, Oksana N. Dvorskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Poleyaya str., Perm, 614990, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Chelyabinsk region, 454092, Russia

✉ Corresponding author: Fedor V. Sobin. E-mail: fff-2005@mail.ru

© Порсева Н. Ю., Собин Ф. В., Солонина А. В., Пулина Н. А., Курбатов Е. Р., Дворская О. Н., 2023

© Porseva N. Yu., Sobin F. V., Solonina A. V., Pulina N. A., Kurbatov E. R., Dvorskaya O. N., 2023

ORCID: Natalya Yu. Porseva – <https://orcid.org/0000-0002-3396-1567>; Fedor V. Sobin – <https://orcid.org/0000-0002-8416-6934>;  
Anna V. Soloninina – <https://orcid.org/0000-0002-2745-7698>; Natalya A. Pulina – <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>;  
Evgeniy R. Kurbatov – <https://orcid.org/0000-0001-6426-7976>; Oksana N. Dvorskaya – <https://orcid.org/0000-0003-4774-8887>.

Received: 03.11.2023    Revised: 15.12.2023    Published: 27.12.2023

## Abstract

**Introduction.** The use of drugs derived from benzodiazepine for the treatment of various diseases continues to be relevant. Benzodiazepines are approved by most regulatory authorities around the world. Despite the large number of side effects and non-medical use, they are becoming more promising in emergency care for prolonged seizures and epileptic status.

**Aim.** To analyze the existing medicines on the market of the Russian Federation based on benzodiazepine derivatives and assess the prospects for development in this direction.

**Materials and methods.** The study was conducted on the basis of regulatory legal acts in the field of healthcare and the circulation of medicines, publications of Russian and foreign authors, the results of scientific research using situational, comparative, structural-logical and content analysis methods. The information base of the study was the online database "State Register of Medicines" ([grls.minzdrav.gov.ru](http://grls.minzdrav.gov.ru)), databases of peer-reviewed publications: PubMed and Scopus.

**Results and discussion.** Data were obtained on the range of medicines derived from benzodiazepines according to the following indicators: international nonproprietary names, trade names, medicines, manufacturing countries and enterprises, dosage forms. The problem of "medicinal sovereignty" is discussed. Promising niches have been found for the development of innovative drugs derived from benzodiazepines.

**Conclusion.** It has been established that mainly domestic benzodiazepine-type drugs are represented on the Russian pharmaceutical market, while there is a certain shortage of pharmaceutical substances. In Russia, such dosage forms as films, transdermal plasters and preparations for the inhalation use of benzodiazepine derivatives are not registered. It is important to create innovative dosage forms capable of providing a fast, non-invasive and socially acceptable method of use and a high rate of adherence to treatment by patients.

**Keywords:** benzodiazepines, assortment, dosage forms

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Natalya Yu. Porseva, Fedor V. Sobin conducted data processing of aggregators database "State Register of Medicines" ([grls.minzdrav.gov.ru](http://grls.minzdrav.gov.ru)), PubMed and Scopus, participated in the direct writing of the article. Anna V. Soloninina, Natalya A. Pulina provided scientific guidance and advice, participated in writing, reviewing and formulating conclusions. Evgeniy R. Kurbatov and Oksana N. Dvorskaya took part in the interpretation of the research results and editing. This article was written and agreed upon with the participation of all the authors.

**Funding.** The study was carried out with the financial support of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2023.

**For citation:** Porseva N. Yu., Sobin F. V., Soloninina A. V., Pulina N. A., Kurbatov E. R., Dvorskaya O. N. Analysis and evaluation of prospects for the development of new drugs derived from benzodiazepines. *Drug development & registration*. 2023;12(4–1):41–46. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1639](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1639)

## ВВЕДЕНИЕ

Использование лекарственных препаратов (ЛП), производных бензодиазепаина (БДА) для лечения острой ситуационной тревоги, хронических тревожных расстройств, заболеваний связанных с бессонницей, синдромов отмены алкоголя и кататонии продолжает оставаться актуальным. Они, также могут быть полезными вспомогательными средствами при лечении тревожной депрессии и мании. Помимо анксиолитического действия они обладают снотворным, седативным, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами [1, 2].

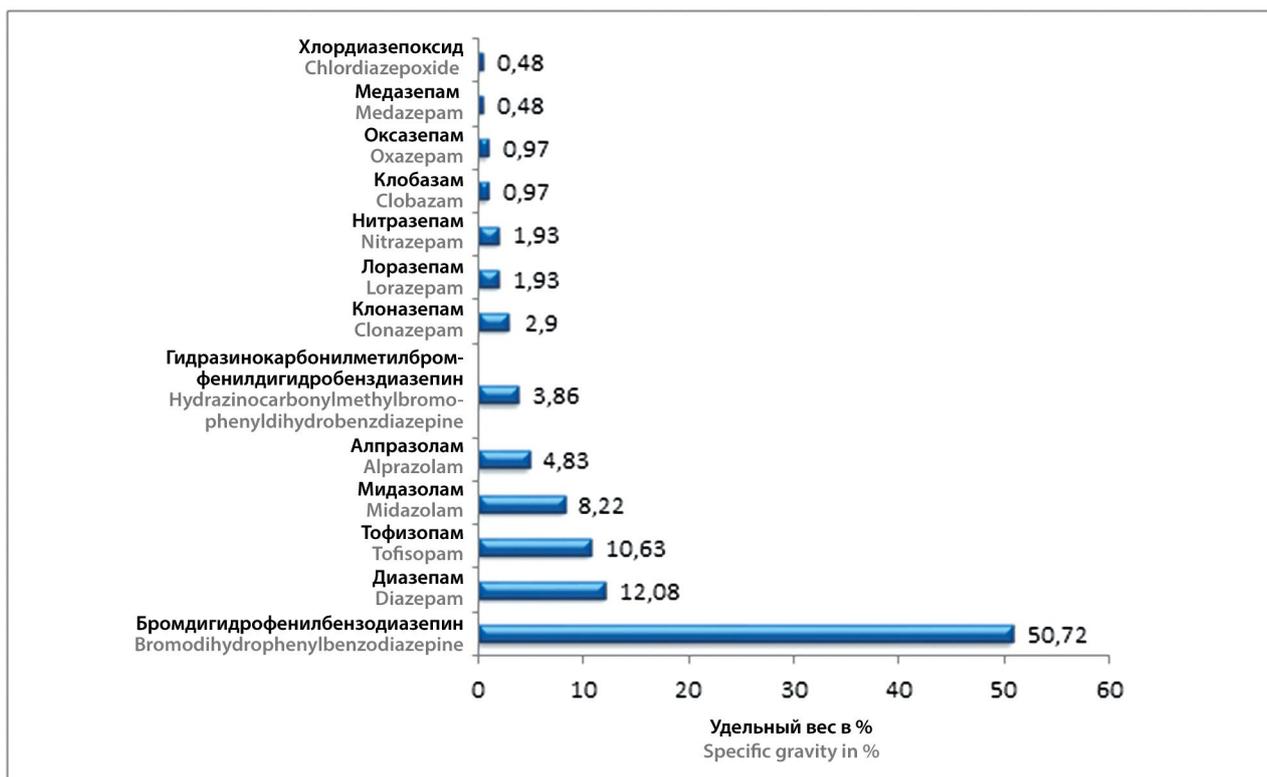
БДА одобрены большинством регуляторных органов стран мира. Однако, имеют достаточное количество побочных эффектов, включающие нарушения когнитивных функций, непереносимость ЛП, повторную бессонницу после прекращения приема, автомобильные аварии, падения и лекарственную за-

висимость. Кроме того, данная группа ЛП используется с целью злоупотребления, в том числе для усиления наркотического эффекта опиоидов, облегчения абстинентного синдрома, потенцирования эффекта алкоголя, получения эйфории [3, 4].

Немедицинское использование ЛП производных БДА остается серьезной проблемой в сфере здравоохранения, как за рубежом, так и в России [5].

Несмотря на это, БДА становятся все более актуальными в неотложной помощи при затяжных судорогах и эпилептическом статусе. Благодаря их эффективности, переносимости и быстрому началу действия они стали препаратами первой линии для лечения данной патологии во всем мире [6–9].

Таким образом, представляло интерес осуществить анализ существующих на рынке Российской Федерации лекарственных средств (ЛС) на основе производных БДА и провести оценку перспектив разработок в данном направлении.



**Рисунок 1.** Структура ассортимента лекарственных препаратов производных бензодиазепина по международным непатентованным наименованиям

**Figure 1.** The structure of the assortment of drugs derived from benzodiazepine by international nonproprietary names

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на основе нормативных правовых актов в сфере здравоохранения и обращения ЛС, публикаций российских и зарубежных авторов, результатов научных исследований с использованием методов ситуационного, сравнительного, структурно-логического и контент-анализа. Информационной базой исследования послужили онлайн ресурс «Государственный реестр лекарственных средств»<sup>1</sup>, агрегаторы рецензируемых научных изданий: eLIBRARY.RU, PubMed и Scopus. Статистическая обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2016.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных показал, что в Российской Федерации зарегистрировано 13 международных непатентованных наименований (МНН) из существующих 27, 31 торговое наименование (ТН) и 207 ЛП производных БДА<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 12.10.2023.

<sup>2</sup> Там же.

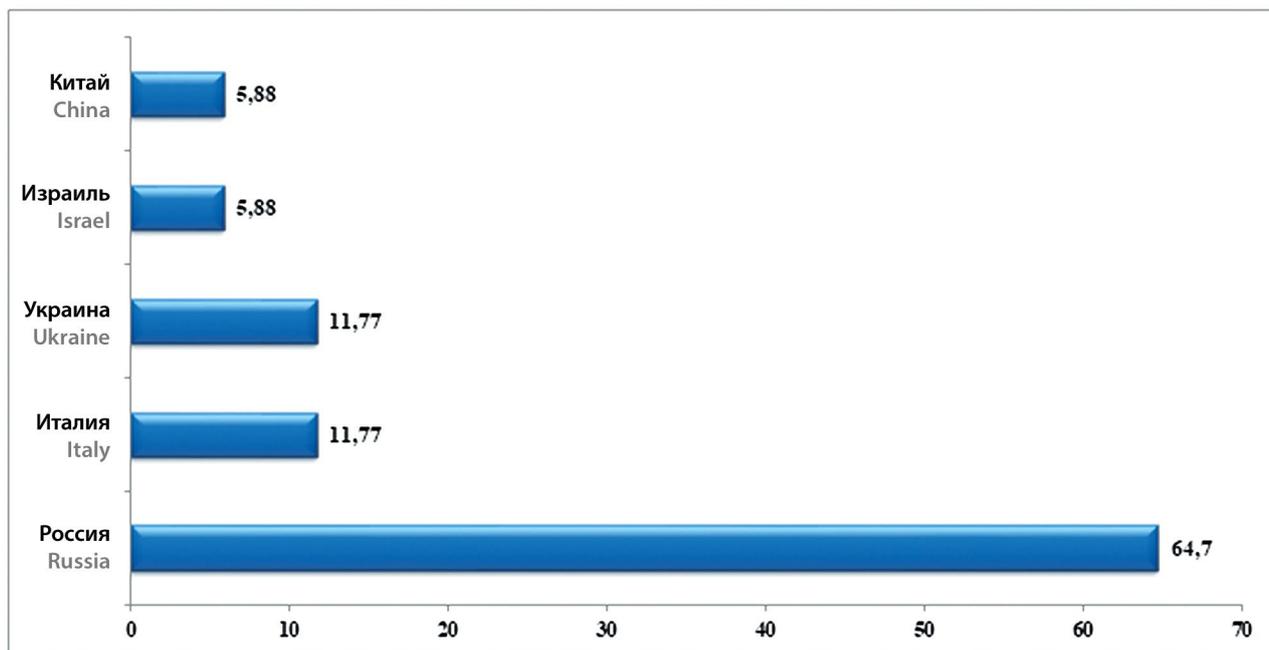
Наибольшее количество (10 МНН) относится к фармакотерапевтической группе анксиолитические средства (76,93 %), снотворные средства представлены 2 МНН (15,38 %), а наименьшее приходится на противоэпилептические средства 1 МНН (7,69 %).

По анатомо-терапевтическо-химической классификации к производным бензодиазепина (код N05BA) относятся 8 МНН, к другим анксиолитикам (код N05BX) – 1 МНН, а 4 МНН представлены конкретными наименованиями с соответствующими кодами: мидазолам (код N05CD08), тофизопам (код N05BA023), клоназепам (код N03AE01), нитразепам (код N05CD02).

Среди производных БДА к преобладающим по количеству ТН можно отнести бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (7 ТН) и Тофизопам (6 ТН). Можно отметить ЛП, которые имеют всего одно ТН – хлордиазепоксид, медазепам, клоназепам, нитразепам и гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробензодиазепин.

Оценка ассортимента выявила, что наибольшее количество ЛП представлено для бромдигидрофенилбензодиазепина (50,72 %), диазепам (12,08 %) и тофизопам (10,63 %), а хлордиазепоксид и медазепам представлены одним ЛП (рисунок 1).

Оценка «лекарственного суверенитета» по данной группе ЛС выявила, что российские производители являются держателями регистрационных удо-



**Рисунок 2.** Структура ассортимента фармацевтических субстанций производных бензодиазепина по странам производителям

**Figure 2.** The structure of the assortment of pharmaceutical substances of benzodiazepine derivatives by producing countries

стоверений на фармацевтические субстанции в 64,7 % (рисунок 2), в то время как на ЛП им принадлежит 87,92 % (рисунок 3) ассортимента.

Анализ показал, что на фармацевтическом рынке Российской Федерации представлены ЛП из 6 стран: Польша, Франция, Кипр, Латвия, Индия и Венгрия, где на их долю приходится – 12,08 %. При этом отмечено отсутствие в Государственном реестре ЛС<sup>1</sup> полной информации по субстанциям таких ЛС как клобазам, тофизопам и хлордиазепоксид.

Исследование списка производителей ЛП БДА показало, что на отечественном рынке на сегодняшний момент присутствует 19 организаций. Лидирующие позиции по представленности позиций от всего ассортимента занимают: ФГУП «Московский Эндокринный Завод» (19,67 %), АО «Валента Фарм» (13,11 %), Тархоминский фармацевтический завод Польфа, АО (11,48 %), ОАО «Дальхимфарм» и АО «Органика» (по 9,83 %). Отмечено, что наиболее интересны для производителей бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и тофизепам, данные препараты находятся в продуктовых портфелях 6 предприятий. Медазепам, напротив имеется только в ассортименте АО «Органика».

Обработка информации по лекарственным формам проводилась согласно номенклатуры, утвержденной Коллегией Евразийской экономической ко-

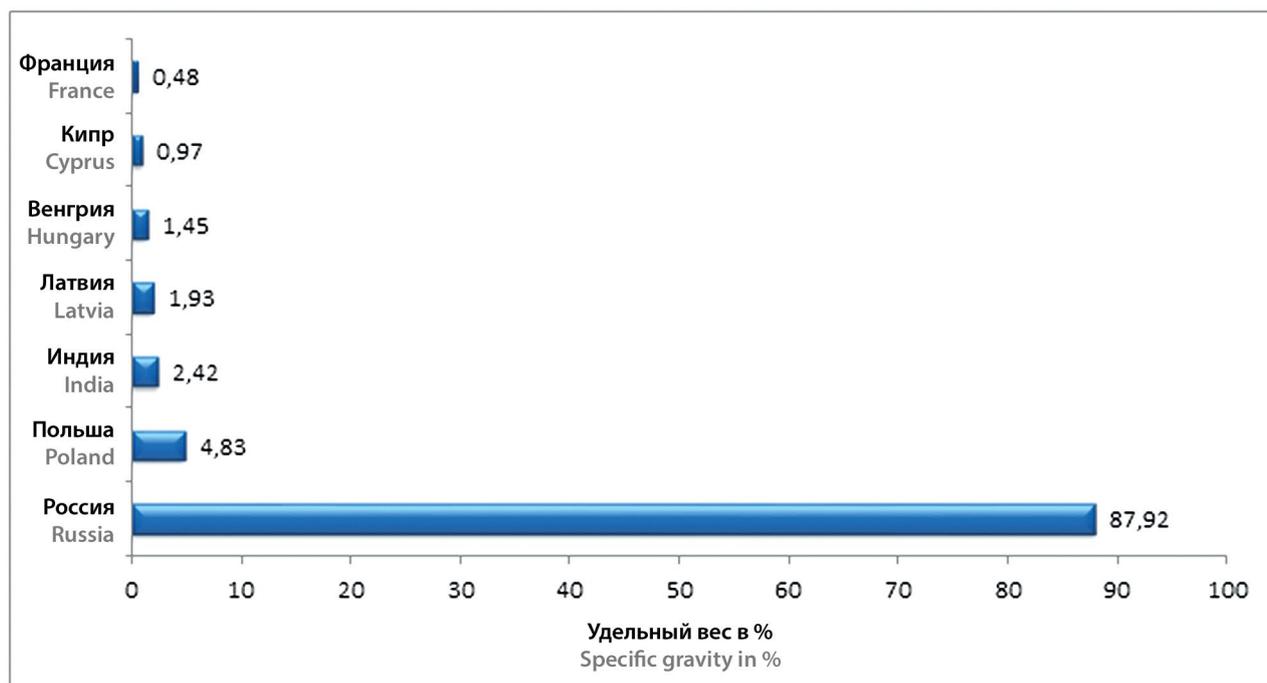
миссии<sup>2</sup> и перечня наименований лекарственных форм в соответствии с Приказом Минздрава России № 538н<sup>3</sup>.

В структуре ассортимента ЛП производных БДА по лекарственным формам присутствуют таблетки, в том числе, покрытые пленочной оболочкой, диспергируемые в полости рта; растворы ректальные, защечные, а также для внутривенного и внутримышечного введения. При этом преобладают пероральные лекарственные формы, такие как таблетки 107 ТН (51,69 %) из них 91 ТН (43,96 %) отечественного производства и 16 ТН (7,74 %) импортного. Далее идут растворы для внутривенного и внутримышечного введения, которые в структуре ассортимента ЛП занимают 49 ТН (23,68%) из них 45 ТН (21,75 %) отечественного производства и 4 импортируемых ТН (1,93 %). На третьем месте таблетки диспергируемые в полости рта 36 ТН (17,39 %) все российского производства. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 6 ТН (2,90 %) из них 4 ТН (1,93 %) импортного и 2 ТН (0,97 %) российского производства Ректаль-

<sup>2</sup> Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 172 от 22 декабря 2015 г. «Об утверждении Номенклатуры лекарственных форм» (ред. от 29.03.2022). Доступно по: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_193279/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_193279/) Ссылка активна на 12.10.2023.

<sup>3</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ № 538н от 27 июля 2016 г. «Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения». Доступно по: <https://rg.ru/documents/2016/09/07/minzdrav-prikaz538-site-dok.html>. Ссылка активна на 12.10.2023.

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 12.10.2023.



**Рисунок 3.** Структура ассортимента лекарственных препаратов производных бензодиазепина по странам производителям  
**Figure 3.** The structure of the assortment of drugs derived from benzodiazepine by producing countries

ный и защечный растворы представлены 4 ТН соответственно, что составляет по 1,93 %. Наименьшее количество ЛП представлено такой лекарственной формой как таблетки покрытые оболочкой 1 ТН (0,48 %) импортного производства (таблица 1).

Изучение ассортимента БДА по наличию препаратов в Перечне жизненно необходимых и важнейших ЛП (далее Перечень) показало, что в него включены все 49 ЛП для такой лекарственной формы, как раствор для внутривенного и внутримышечного введения, тогда как другие растворы ректальные (4 ЛП) и защечные (4 ЛП) в нем отсутствуют. Из таблеток в Перечне представлены 59 российских и 4 импортных ЛП, не включены в Перечень 44 ЛП. Все 36 ЛП в виде таблеток диспергируемых в полости рта отечественного производства включены в Перечень. Среди таблеток покрытых пленочной оболочкой в Перечне находятся 4 ЛП только импортного производства. При этом, отсутствуют 2 российских ЛП, также как и таблетки покрытые оболочкой<sup>1</sup>.

Анализ данных агрегаторов рецензируемых изданий eLIBRARY.RU, PubMed и Scopus позволил устано-

<sup>1</sup> Распоряжение Правительства РФ № 2406-р от 12 октября 2019 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (ред. от 09.06.2023). Доступно по: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_335635/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/) Ссылка активна на 12.10.2023.

вить, что на российском фармацевтическом рынке не представлены такие перспективные лекарственные формы, как пленки [8], пластыри трансдермальные [10, 11], назальный спрей производных БДА (диазепам, мидазолам, лоразепам) [12–16]. Совсем недавно было исследовано внутрилегочное введение БДА с помощью ингалятора [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что на российском фармацевтическом рынке представлены в основном отечественные ЛП БДА, однако, отмечается некоторый дефицит фармацевтических субстанций для их разработки и производства, что делает перспективными работы в данном направлении. В Российской Федерации лишь 50 % МНН производных БДА имеют регистрационное удостоверение. Более половины ассортимента по количеству ТН занимает бромдигидрофенилбензодиазепин. Необходимо увеличить ассортимент других МНН и ТН на отечественном фармацевтическом рынке. Проведенный анализ показывает, что в России не зарегистрирован ряд лекарственных форм, таких как пленки, пластыри трансдермальные и препараты для ингаляционного применения. Представляется перспективным создание инновационных лекарственных форм ЛП производных БДА, способных обеспечить быстрый, неинвазивный и социально приемлемый способ применения при минимальном количестве побочных эффектов и высоком показателе приверженности лечения пациентами.

Таблица 1. Структура ассортимента производных бензодиазепина по лекарственным формам с учетом производителей

Table 1. The structure of the assortment of benzodiazepine derivatives by dosage forms, taking into account manufacturers

Лекарственная форма Dosage form	Количество лекарственных препаратов Number of medications		Удельный вес, % Specific gravity, %	
	Россия Russia	Импорт Import	Россия Russia	Импорт Import
Таблетки Pills	91	16	43,96	7,73
Таблетки покрытые оболочкой Coated tablets	–	1	–	0,48
Таблетки покрытые пленочной оболочкой Film-coated tablets	2	4	0,97	1,93
Таблетки диспергируемые в полости рта Tablets dispersed in the oral cavity	36	–	17,39	–
Растворы для внутривенного и внутримышечного введения Solutions for intravenous and intramuscular administration	45	4	21,75	1,93
Раствор ректальный Rectal solution	4	–	1,93	–
Раствор щечный Solution for cheek application	4	–	1,93	–
Итого: Total:	182	25	87,93	12,07
Всего: Total:	207		100	

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Atkin T., Comai S., Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacological Reviews*. 2018;70(2):197–245. DOI: 10.1124/pr.117.014381.
- Dubovsky S. L., Marshall D. Benzodiazepines Remain Important Therapeutic Options in Psychiatric Practice. *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):307–334. DOI:10.1159/000524400.
- Belova M. V., Klyuyev E. A., Melnikov E. S., Yeliseyeva D. M. Chemical and Toxicological Diagnosis of Acute Poisonings with Phenazepam. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2018;7(4):319–324. (In Russ.) DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-4-319-324.
- Dokkedal-Silva V., Berro L. F., Galduróz J. C. F., Tufik S., Andersen M. L. Clonazepam: Indications, Side Effects, and Potential for Nonmedical Use. *Harv Rev Psychiatry*. 2019;27(5):279–289. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000227.
- Porseva N. Yu., Soloninina A. V., Dvorskaya O. N. Study of pharmaceutical specialists' information awareness on the matters of drug abuse. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):456–464. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-456-464.
- Kienitz R., Kay L., Beuchat I., Gelhard S., von Brauchitsch S., Mann C., Lucaci A., Schäfer J. H., Siebenbrodt K., Zöllner J. P., Schubert-Bast S., Rosenow F., Strzelczyk A., Willems L. M. Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS Drugs*. 2022;36(9):951–975. DOI: 10.1007/s40263-022-00940-2.
- Samanta D. Rescue therapies for seizure emergencies: current and future landscape. *Neurological Sciences*. 2021;42(10):4017–4027. DOI: 10.1007/s10072-021-05468-9.
- Dashkoff J., Dworetzky B., Bubrick E. Rescue Medications for Acute Repetitive Seizures. *Current Treatment Options in Neurology*. 2023;25:45–54. DOI: 10.1007/s11940-023-00746-7.
- Krauss G. L., Elizebath R., Mwendaweli N. Seizure Rescue Therapies: Comparing Approved and Commonly Used Benzodiazepine Formulations. *Neurotherapeutics*. 2023;20:758–766. DOI: 10.1007/s13311-023-01359-3.
- Mehmood Y. Preparation of Diazepam Delayed Release Patch, for Anxiolytic Treatment. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. 2014;3(2):19–23.
- Mura P., Bragagni M., Mennini N., Cirri M., Maestrelli F. Development of liposomal and microemulsion formulations for transdermal delivery of clonazepam: Effect of randomly methylated  $\beta$ -cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;475(1–2):306–314. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.08.066.
- Von Blomberg A., Kay L., Knake S., Fuest S., Zöllner J. P., Reif P. S., Herrmann E., Balaban Ü., Schubert-Bast S., Rosenow F., Strzelczyk A. Efficacy, Tolerability, and Safety of Concentrated Intranasal Midazolam Spray as Emergency Medication in Epilepsy Patients During Video-EEG Monitoring. *CNS Drugs*. 2020;34(5):545–553. DOI: 10.1007/s40263-020-00720-w.
- Hogan R. E., Gidal B. E., Koplowitz B., Koplowitz L. P., Lowenthal R. E., Carrazana E. Bioavailability and safety of diazepam intranasal solution compared to oral and rectal diazepam in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2020;61(3):455–464. DOI: 10.1111/epi.16449.
- Penovich P., Wheless J. W., Hogan R. E., Guerra C., Cook D. F., Carrazana E., Rabinowicz A. L. Examining the patient and caregiver experience with diazepam nasal spray for seizure clusters: Results from an exit survey of a phase 3, open-label, repeat-dose safety study. *Epilepsy & Behavior*. 2021;121(Pt. A):108013. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108013.
- Segal E. B., Tarquinio D., Miller I., Wheless J. W., Dlugos D., Biton V., Cascino G. D., Desai J., Hogan R. E., Liow K., Sperling M. R., Vazquez B., Cook D. F., Rabinowicz A. L., Carrazana E. Evaluation of diazepam nasal spray in patients with epilepsy concomitantly using maintenance benzodiazepines: An interim subgroup analysis from a phase 3, long-term, open-label safety study. *Epilepsia*. 2021;62(6):1442–1450. DOI: 10.1111/epi.16901.
- Miller I., Wheless J. W., Hogan R. E., Dlugos D., Biton V., Cascino G. D., Sperling M. R., Liow K., Vazquez B., Segal E. B., Tarquinio D., Mauney W., Desai J., Rabinowicz A. L., Carrazana E. Consistent safety and tolerability of ValtoCo® (diazepam nasal spray) in relationship to usage frequency in patients with seizure clusters: Interim results from a phase 3, long-term, open-label, repeat-dose safety study. *Epilepsia Open*. 2021;6(3):504–512. DOI: 10.1002/epi4.12494.