



Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв

Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська

Запорізький державний медичний університет, Україна

Серцево-судинна патологія – ішемічна хвороба серця (ІХС) та мозку, оклюзивні захворювання периферичних артерій – найбільш часта причина захворюваності, смертності та інвалідності населення світу. В основі усіх цих захворювань – єдиний патологічний процес – атеросклероз. Його клінічним проявом є атеротромбоз, що спричиняє переважну більшість гострих уражень коронарних, мозкових і периферичних артерій.

Розвиток тромбозу в серцево-судинній системі – багатофакторний процес, при цьому важлива роль належить активації тромбоцитів, що є основою для клінічного використання антитромбоцитарних препаратів для первинної та вторинної профілактики тромботичних ускладнень. Тісний взаємозв'язок атерогенезу й тромбоутворення патогенетично обґрунтовує призначення атеротромботичних препаратів і для лікування, і для первинної, вторинної профілактики.

В останні роки провідне місце серед препаратів з механізмом тромбоцитарної антиагрегації посідає клопідогрель, що належить до фармакологічної групи антагоністів аденозинових рецепторів, які пригнічують активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування АДФ зі специфічними рецепторами. Крім того, клопідогрель має потужний полівалентний антиагрегантний ефект на тромбоцити. Застосування клопідогрелю призводить також до вірогідного зниження рівня тригліцеридів, оптимізації інших показників ліпідограми.

На вітчизняному фармацевтичному ринку клопідогрель представлений у формі пігулок, що покриті оболонкою, вітчизняного чи імпортного походження. Альтернативою пероральному використанню клопідогрелю є ректальний шлях його введення, що дає можливість шляхом підвищення біодоступності лікарської речовини зменшити дозу активного фармацевтичного інгредієнта та мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій із боку організму пацієнта.

Мета роботи – вивчення впливу допоміжних речовин, що використовуються в технології виготовлення супозиторіїв (основ-носіїв і поверхнево-активних речовин), на біофармацевтичні властивості ректальної лікарської форми клопідогрелю.

Матеріали та методи. Як носії для ректальної лікарської форми клопідогрелю досліджували супозиторні основи і поверхнево-активні речовини, що широко застосовуються у промисловому й аптечному виробництві м'яких лікарських форм та описані у фаховій літературі. Супозиторії готували методом виливання, концентрація ПАР в усіх дослідках становила 2 % від маси супозиторіїв, вміст клопідогрелю – 0,075 г у кожному супозиторії. Дослідження виконали за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Під час виготовлення супозиторіїв клопідогрель вводили до їхнього складу за типом суспензії, ретельно подрібнюючи лікарську речовину з рівною кількістю спирту етилового, потім з частиною основи та наступним додаванням суміші, що одержали, до усієї розплавленої основи. Як параметр оптимізації обрали вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв – перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським при температурі $37,0 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан» за ГОСТом 7730 на дев'ятипозиційній станції з дифузійними осередками Franz Cells (виробник PermeGear Inc., США). Як діалізне середовище, враховуючи розчинність клопідогрелю, використовували спирт метиловий. Концентрацію вивільненого через 30 хв клопідогрелю встановлювали спектрофотометрично.

Результати. Встановили, що вид основи-носія і вид поверхнево-активних речовин чинять значущий вплив на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв.

Висновки. Найбільший вплив на вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних чинить вид основи-носія. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних забезпечує композиція поліетиленоксидної основи та твіну-80.

Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождаемость клопидогреля из ректальных супозиториев

Е. А. Редькина, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. А. Пухальская

Сердечно-сосудистая патология – ишемическая болезнь сердца и мозга, окклюзивные заболевания периферических артерий – наиболее частая причина заболеваемости, смертности и инвалидности населения мира.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123717>

УДК: 615.28 : 615.454.2].076
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123717

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 74–78

Ключові слова: клопідогрель, супозиторії, основа-носій, поверхнево-активні речовини.

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 26.12.2017 // Після доопрацювання: 09.01.2018 // Прийнято до друку: 15.01.2018

В основе всех этих заболеваний лежит единый патологический процесс – атеросклероз. Его клиническим проявлением является атеротромбоз, вызывающий подавляющее большинство острых поражений коронарных, мозговых и периферических артерий.

Развитие тромбоза в сердечно-сосудистой системе – многофакторный процесс, при этом важная роль отводится активации тромбоцитов, что является основанием для клинического использования антитромбоцитарных препаратов для первичной и вторичной профилактики тромботических осложнений. Тесная взаимосвязь атерогенеза и тромбообразования патогенетически обосновывает назначение атеротромботических препаратов как с лечебной целью, так и для первичной и вторичной профилактики.

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает клопидогрель. Он относится к фармакологической группе антагонистов аденозиновых рецепторов, подавляющих активацию тромбоцитов путем селективного связывания АДФ со специфическими рецепторами. Помимо этого, клопидогрель обладает мощным поливалентным антиагрегантным эффектом на тромбоциты. Также применение клопидогреля приводит к достоверному снижению уровня триглицеридов и оптимизации других показателей липидограммы.

На фармацевтическом рынке Украины в настоящее время клопидогрель представлен в форме таблеток, покрытых оболочкой, отечественного и импортного происхождения.

Альтернативой пероральному использованию клопидогреля является ректальный путь его введения, позволяющий за счет повышения биодоступности лекарственного вещества понизить дозу активного фармацевтического ингредиента и минимизировать риски возникновения нежелательных побочных реакций со стороны организма пациента.

Цель работы – изучение влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозитория (основ-носителей и поверхностно-активных веществ), на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы клопидогреля.

Материалы и методы. В качестве носителей для ректальной лекарственной формы клопидогреля исследовали суппозиторные основы и поверхностно-активные вещества, широко применяемые в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в специализированной литературе. Суппозитории готовили методом выливания, концентрация поверхностно-активных веществ во всех опытах составляла 2 % от массы суппозитория, содержание клопидогреля – 0,075 г в каждом суппозитории. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. При изготовлении суппозитория клопидогрель вводили в их состав по типу суспензии, тщательно измельчая лекарственное вещество с равным количеством спирта этилового, затем с частью основы и дальнейшим добавлением полученной смеси ко всей расплавленной основе. В качестве параметра оптимизации избрали высвобождение клопидогреля как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение клопидогреля из суппозитория изучали методом равновесного диализа по Кручиньскому при температуре $37,0 \pm 0,5$ °C через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» по ГОСТу 7730 на девятипозиционной станции с диффузионными ячейками Franz Cells (производитель PermeGear Inc., США). Диализной средой с учетом растворимости клопидогреля выбрал спирт этиловый. Концентрацию высвободившегося через 30 минут клопидогреля устанавливали спектрофотометрически.

Результаты. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение клопидогреля из ректальных суппозитория.

Выводы. Наибольшее влияние на высвобождение клопидогреля из суппозитория ректальных оказывает вид основы-носителя. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение клопидогреля из суппозитория ректальных обеспечивает композиция полиэтиленоксидной основы и твина-80.

Ключевые слова: клопидогрель, суппозитории, основа-носитель, поверхностно-активные вещества.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 74–78

The study of excipients' influence on Clopidogrel releasing from the rectal suppositories

Ye. A. Redkina, V. V. Gladyshev, B. S. Burlaka, I. A. Pukhalskaya

Such cardiovascular pathologies as ischemic disease of heart and brain, occlusive diseases of peripheral arteries are the most frequent causes of morbidity, mortality and disability of population in the world. The united pathologic process – atherosclerosis underlies all these diseases. Atherothrombosis is its clinical manifestation; it is the base of overwhelming majority of acute coronal, cerebral and peripheral arterial involvement. Thrombosis in cardiovascular system is a multifactorial process. The important role belongs to platelet activation that is the basis for clinical administration of antiplatelet drugs for primary and secondary preventive measures in thrombotic complications. Existent close correlation of atherogenesis and platelet formation pathogenetically proves prescription of antiplatelet drugs both for treatment, and for primary and secondary preventive measures.

In recent years Clopidogrel plays the lead role as a medication with the mechanism of platelet anti-aggregation. It belongs to the pharmacological group of adenosine receptor antagonists which suppress the platelet activation by the selective binding of ATP with specific receptors. Besides Clopidogrel has strong polyvalent antiplatelet effect. Also using of Clopidogrel leads to reliable decrease of triglycerides' level and optimization of other indexes in lipidogram.

On Ukrainian pharmaceutical market Clopidogrel is presented in domestically produced and imported coating tablet form.

Rectal administration of Clopidogrel is alternative to oral use because it allows to decrease the dose of active pharmaceutical ingredient at the expense of bioavailability increasing and to minimize the rise of side effects risk.

The aim of this work is the study of influence of excipients used in suppository manufacturing (bases and surface active substances) on biopharmaceutical properties of Clopidogrel rectal dosage form.

Materials and research methods. As carriers for Clopidogrel rectal dosage form the suppository bases and surface active substances widely used in manufacturing and compounding of semisolid dosage form and described in literature were investigated. Suppositories were made by the fusion method. Concentration of surfactants in all compositions was 2 %, clopidogrel – 0.075 g in one suppository. Investigation was carried out by the 2-factors dispersive analysis with repeated observations.

Clopidogrel was added in suppository by the suspension type after thorough pulverization of medical substance with equal amount of ethyl alcohol, after that with some of the base and following adding of obtained mixture to the all melted base.

Clopidogrel releasing was chosen as the first step of bioavailability investigation. Clopidogrel releasing from suppository was studied using the equilibrium dialysis by Kruvchinsky at temperature 37 ± 0.5 °C through a cellophane semipermeable membrane – film «Kuprofan» under the State Standard GOST 7730 in the nine positional Franz cell apparatus (producer PermeGear Inc., USA). Ethyl alcohol was chosen as a dialysis medium considering the solubility of Clopidogrel. Concentration of released Clopidogrel after 30 minutes of the dialysis was determined by spectrophotometric analysis.

Results. It was established that the sort of the base and surfactant have significant influence on Clopidogrel releasing from rectal suppository.

Conclusions. It was revealed that the sort of base has the greatest influence on Clopidogrel releasing from rectal suppository. Variance analysis has shown optimal Clopidogrel releasing from rectal suppository with composition of polyethyleneglycol base and twin-80.

Key words: clopidogrel, suppositories, base, surface-active agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 74–78

Атеросклероз – найбільш поширене хронічне захворювання артерій еластичного (аорта, її гілки) та м'язово-еластичного (артерії серця, головного мозку тощо) типу з формуванням поодиноких і множинних вогнищ ліпідних (головним чином холестеринових) відкладень – атероматозних бляшок у внутрішній оболонці артерій. Клінічним проявом атеросклерозу є атеротромбоз, що лежить в основі переважної більшості гострих уражень коронарних (нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда), мозкових (транзиторні ішемічні атаки, гострий ішемічний інсульт) і периферичних артерій (гостра ішемія кінцівок) [1]. Усі види атеротромбозу поширені і нині посідають провідне місце у структурі загальної смертності в більшості розвинених країн [2].

Розвиток тромбозу в серцево-судинній системі – багатофакторний процес, при цьому важлива роль належить активації тромбоцитів. Найчастіше тромбоцити активуються при контакті з деендотелізованою поверхнею судин. В артеріальних судинах це найчастіше спостерігають при руйнуванні атеросклеротичної бляшки. Усе це призводить до виникнення коагуляційного каскаду з утворенням тромбів, часткової або повної оклюзії судини [3].

Тісний взаємозв'язок атерогенезу та тромбоутворення патогенетично виправдовує призначення атеротромботичних препаратів як з лікувальною метою, так і для первинної та вторинної профілактики. У зв'язку з цим нині доказова медицина вважає антитромбоцитарні препарати ключовою ланкою стратегії профілактики ризику розвитку гострих судинних подій різного генезу [4].

Упродовж останніх років провідне місце серед препаратів із механізмом тромбоцитарної агрегації посідає клопидогрель, що належить до фармакологічної групи антагоністів аденозинових рецепторів, які пригнічують активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування АДФ зі специфічними рецепторами. Клопидогрель має також потужний полівалентний антиагрегантний ефект на тромбоцити. Застосування клопидогрелю призводить до вірогідного зниження рівня тригліцеридів та оптимізації інших показників ліпидограми [5].

На вітчизняному фармацевтичному ринку клопидогрель представлений у формі пігулок, що покриті оболонкою, вітчизняного чи імпорного походження [6].

Альтернативою пероральному використанню клопидогрелю є ректальний шлях його введення, що дає можливість шляхом підвищення біодоступності лікарської речовини зменшити дозу активного фармацевтичного інгредієнта й мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій із боку організму пацієнта [7].

Властивості, стабільність, біологічна доступність і фармакотерапевтична ефективність супозиторіїв залежать від виду основи, природи інших допоміжних речовин, використаної технології [8].

Мета роботи

Вивчення впливу допоміжних речовин, що використовуються в технології виготовлення супозиторіїв (основ-носіїв і поверхнево-активних речовин), на біофармацевтичні властивості ректальної лікарської форми клопидогрелю.

Матеріали і методи дослідження

Як носії для ректальної лікарської форми клопидогрелю досліджували супозиторні основи та поверхнево-активні речовини (ПАР), які широко застосовуються у промисловому, аптечному виробництві м'яких лікарських форм та описані у фаховій літературі [9].

Супозиторії готували методом виливання, концентрація ПАР в усіх дослідках становила 2 % від маси супозиторіїв, вміст клопидогрелю – 0,075 г у кожному супозиторії. Дослідження виконали за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [10].

Під час виготовлення супозиторіїв клопидогрель вводили до їхнього складу за типом суспензії, ретельно подрібнюючи лікарську речовину з рівною кількістю спирту етилового, потім з частиною основи й наступним додаванням отриманої суміші до усїєї розплавленої основи.

Як параметр оптимізації обрали вивільнення клопидогрелю з супозиторіїв – перший етап визначення

біологічної доступності. Вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Крувчинським [11] при температурі $37,0 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан» за ГОСТом 7730 на дев'ятипозиційній станції з дифузійними осередками Franz Cells (виробник PermeGear Inc., США). Як діалізне середовище, враховуючи розчинність клопідогрелю, використовували спирт метиловий [12]. Концентрацію вивільненого через 30 хв клопідогрелю встановлювали спектрофотометрично [13].

Результати та їх обговорення

Матриця планування експерименту та результати визначення концентрації клопідогрелю в діалізатах, вивільненого із супозиторіїв ректальних через 30 хв, наведені в таблиці 1.

У таблиці 2 наведений дисперсійний аналіз результатів.

За наведеними даними, чинник А (вид основи) та чинник В (вид ПАР) статистично значущо впливають на вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$). При цьому вплив виду основи-носія ректальної лікарської форми більший, ніж виду поверхнево-активних речовин. Також статистично значущою є взаємодія між цими фармацевтичними чинниками.

Перевірка відмінності середніх результатів значущих чинників за допомогою множинного рангового критерію Дункана [10] дала можливість побудувати такі ряди переваг:

За фактором А (вид основи-носія)

a_4 ПЕО основа > a_3 ЗЖО > a_2 масло какао > a_1 твердий жир.

За фактором В (вид ПАР)

v_3 твін-80 > v_1 емульгатор №1 > v_2 МГД > v_4 без ПАР.

Отже, найшвидше вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних забезпечує поліетиленоксидна основа в композиції з твіном-80.

Висновки

1. Встановили, що вид основи-носія та вид поверхнево-активних речовин чинять значущий вплив на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв.

2. Найбільший вплив на вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних чинить вид основи-носія.

3. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав: оптимальне вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних забезпечує композиція поліетиленоксидної основи та твіну-80.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Редькіна Є. А., здобувач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Таблиця 1. Матриця планування та результати визначення концентрації (%) вивільненого клопідогрелю з супозиторієвих композицій (інтервал – 30 хв)

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАР)				Сума
	v_1	v_2	v_3	v_4	
a_1	1) 42,2 42,2 40,6 125,0	2) 32,8 34,4 34,4 101,6	3) 35,9 37,5 37,5 110,9	4) 31,3 29,7 29,7 90,7	428,2
a_2 масло / какао	5) 28,1 28,1 28,1 84,3	6) 42,2 43,8 43,8 129,8	7) 48,4 50,0 50,0 148,4	8) 34,4 32,8 32,8 100,0	462,5
a_3 ЗЖО	9) 45,3 43,8 43,8 132,9	10) 35,9 35,9 37,5 109,3	11) 37,5 39,1 39,1 115,7	12) 35,9 37,5 37,5 110,9	468,8
a_4	13) 42,2 43,8 42,2 128,2	14) 34,4 34,4 35,9 104,7	15) 43,8 45,3 45,3 134,4	16) 46,9 46,9 45,3 139,1	506,4
Сума	470,4	445,4	509,4	440,7	1865,9

А: супозиторні основи:

a_1 – твердий жир; a_2 – масло какао; a_3 – заводська жирова основа (ЗЖО) (суміш гідрогенізованого жиру, парафіну і масла какао в співвідношенні 60:10:30);

a_4 – суміш поліетиленоксидів (ПЕО) з молекулярною масою 1500 і 400 в співвідношенні 9:1;

В: вид ПАР:

v_1 – емульгатор №1; v_2 – моногліцериди дистильовані (МГД);

v_3 – твін-80; v_4 – без емульгатора.

Таблиця 2. Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних із визначення вивільнення клопідогрелю з супозиторієвих основ (інтервал – 30 хв)

Джерело мінливості	Сума квадратів SS	Число ступенів свободи f	Середній квадрат MS	$F_{\text{експ.}}$	$F_{\text{табл.}}$
Фактор А	256,68	3	85,56	109,69	2,9
Фактор В	247,2	3	82,4	105,64	2,9
АВ-взаємодія	1147,69	9	127,52	163,49	2,23
Похибка	24,98	32	0,78	–	
Загальна сума	74209,53	47	–	–	

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пухальська І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Редькина Е. А., соискатель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пухальская И. А., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Redkina Ye. A., Aspirant, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Gladyshev V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Burlaka B. S., PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Pukhalskaya I. A., PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Липовецкий Б.М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты. Руководство для врачей / Б.М. Липовецкий. – СПб : СпецЛит, 2017. – 210 с.
- [2] Болотнова Т.В. Роль врача общей практики в профилактике факторов риска коронарного атеросклероза / Т.В. Болотнова, А.Ю. Ефанова, А.Ф. Шерстобитова // Университетская медицина Урала. – 2015. – № 2–3. – С. 15–18.
- [3] Зубаирова Л.Л. Патогенетические подходы к исследованию маркеров венозного тромбоза / Л.Л. Зубаирова, И.Г. Мустафин, Р.М. Набиуллина // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – №5. – С. 685–691.
- [4] Моисеев С.В. Эволюция антитромбоцитарной терапии: вчера, сегодня и завтра / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22. – №3. – С. 12–19.
- [5] Якусевич В.В. Роль дезагрегантов в лечении стабильной стенокардии: устоявшийся взгляд и нерешенные проблемы / В.В. Якусевич, В.Л. Якусевич, Е.М. Позднякова // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №7(123). – С. 120–126.
- [6] Редькіна Є.А. Маркетингові дослідження українського ринку антиагрегантів / Є.А. Редькіна, Н.О. Ткаченко, В.В. Гладішев // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №3–4. – С. 12–15.
- [7] Орлова Т.В. Современные ректальные, вагинальные и уретральные лекарственные формы / Т.В. Орлова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2014. – №1. – С. 126–133.
- [8] Обоснование состава и биофармацевтические исследования суппозиториев, содержащих кислоту глутаминовую и экстракт прополиса / Е.В. Симонян, Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 26. – №11(182). – С. 255–257.
- [9] Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиториев / Л.К. Кучина, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Вып. 27. – №18(189). – С. 234–237.
- [10] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.
- [11] Розробка й біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з амлодипіном / Ал Зедан Фаді, В.В. Гладішев, Б.С. Бурлака, І.Л. Кечин // Медична хімія. – 2011. – Т. 13. – №2(47). – С. 72–75.
- [12] Редькіна Є. Вивчення фармакотехнологічних характеристик клопидогрелю / Є. Редькіна, А. Цурпал // XXI Міжнар. мед. конгрес студ. та молодих вчених (25–27 квітня 2017 р.). – Тернопіль, 2017. – С. 235.
- [13] Antypenko L. Development and validation of clopidogrel bisulphate determination in bulk by UV spectrophotometric method / L. Antypenko, S. Gladysheva, S. Vasyuk // Scripta Scientifica Pharmaceutica. – 2016. – Vol. 3. – №2. – P. 17–22.

References

- [1] Lipoveckij, B. M. (2017) *Ateroskleroz i ego oslozheniya so storony serdca, mozga i aorty. Rukovodstvo dlya vrachej* [Atherosclerosis and his complications from the side of heart, brain and aorta. Guidance for doctors]. Saint Petersburg, SpetsLit. [in Russian].
- [2] Bolotnova, T. V., Efanova, A. Yu., & Sherstobitova, A. F. (2015) Rol' vracha obshchej praktiki v profilaktike faktorov riska koronarnogo ateroskleroza [A role of general practitioner is in the prophylaxis of risk of coronal atherosclerosis factors]. *Universitetskaya medicina Urala*, 2–3, 15–18. [in Russian].
- [3] Zubairova, L. D., Mustafin, I. G., & Nabiullina, R. M. (2013) Patogeneticheskie podkhody k issledovaniyu markerov vnoznozhnogo tromboza [Pathogenetic approach to venous thrombosis markers examination]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*, 94(5), 685–691. [in Russian].
- [4] Moiseev, S. V. (2013) E'voluyuciya antitromboticheskoy terapii: vchera, segodnya i zavtra [Evolution of dual antiplatelet treatment: yesterday, today and tomorrow]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 22(3), 12–19. [in Russian].
- [5] Yakusevich, V. V., Yakusevich, V. L., & Pozdnyakova, E. M. (2015) Rol' dezagregantov v lechenii stabil'noj stenokardii: ustoyavshijsya vzglyad i nereshennyye problemy [Role of the antiplatelet drugs in treatment of stable angina: common sense and non-resolved issues]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, 7(123), 120–126. [in Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07>
- [6] Redkina, E. A., Tkachenko, N. O., & Gladyshev, V. V. (2016) Marketingoviy doslidzhennia ukrainskoho rynku antyagregantiv [Marketing researches ukrainian market antiplatelet agents]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3–4, 12–15. [in Ukrainian].
- [7] Orlova, T. V. (2014) Sovremennyye rektal'nye, vaginal'nye i uretral'nye lekarstvennyye formy [Modern rectal, vaginal and urethral medicinal forms]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 1, 126–133. [in Russian].
- [8] Simonyan, E. V., Shikova, Yu. V., Likhoded, V. A., Ushakova, V. A., Nozhkina, N. N., Klimantova, M. S., & Yumaguzhina, A. T. (2014) Obosnovaniye sostava i biofarmatsevticheskie issledovaniya suppozitoriev, soderzhashchikh kislotu glutaminovuyu i e'kstrakt propolisa [Ground of composition and biopharmaceutical researches of suppositories, containing acid glutaminic and extract of propolis]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmatsiya*, 11(182), 255–257. [in Russian].
- [9] Kuchina, G. K., Gladyshev, V. V., Kechin, I. L., & Pukhal'skaya, I. A. (2014) Vliyaniye vspomogatel'nykh veshchestv na vysvobozhdaemost' diltiazema iz rektal'nykh suppozitoriev [Influence of excipients on releasing of diltiazem from rectal suppositories]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmatsiya*, 18(189), 234–237. [in Russian].
- [10] Hroshovi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. P. (2008) *Matematychni planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii* [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [11] Al Zedan, Fadi, Hladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Kechyn, I. L. (2011) Rozrobka i biofarmatsevtichni doslidzhennia supozytoriiv z amlodypinom [Development and biopharmaceutical research suppositories with amlodipine]. *Medychna khimiya*, 2(47), 72–75. [in Ukrainian].
- [12] Redkina, Ye., & Tsurpal, A. (2017) Vychennia farmakotekhnolohichnykh kharakterystyk klopidogrelu [Study of pharmacopathological characteristics of clopidogrel]. *Proceedings of the XXI International medical congress of students and young scientists*. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [13] Antypenko, L., Gladysheva, S., & Vasyuk, S. (2016) Development and validation of clopidogrel bisulphate determination in bulk by UV spectrophotometric method. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 3(2), 17–22.