



Изучение структурно-механических свойств суппозиториев с клопидогрелем

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

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает клопидогрель. 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. На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных исследований предложена ректальная лекарственная форма клопидогреля – суппозитории, содержащие 0,075 г лекарственного вещества на гидрофильной основе с добавлением 2 % твина-80.

Цель работы – изучение структурно-механических свойств ректальной лекарственной формы клопидогреля в зависимости от температуры технологического процесса производства суппозиториев.

Материалы и методы. Изучение структурно-механических характеристик суппозиторной массы с клопидогрелем проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством при температуре тела человека 37 °С и температуре проведения технологического процесса изготовления лекарственной формы.

Результаты. Свидетельствуют о наличии структуры в системе суппозиторной массы, поскольку ее предельное напряжение сдвига под воздействием возрастающих сил деформации увеличивается, а эффективная вязкость уменьшается.

Выводы. Проведено изучение консистентных свойств суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе с добавлением 2 % твина-80 при температуре человеческого тела. Установлено, что она представляет собой структурированную систему с выраженными тиксотропными свойствами, в которой происходит равномерное распределение биологически активных и вспомогательных веществ как в момент изготовления, так при применении и длительном хранении. Выявлено, что повышение температуры суппозиторной массы до 50 °С не приводит к существенному изменению ее структурно-механических свойств и превращению в ньютоновскую систему. С учетом полученных данных установлено, что температурный режим изготовления ректальных суппозиториев с клопидогрелем на гидрофильной основе (процессы смешивания, гомогенизация, розлив в формы) в пределах 50–55 °С создает достаточную текучесть массы для беспрепятственного проведения технологического процесса и тиксотропность суппозиторной массы, обеспечивающую равномерное распределение действующих и вспомогательных веществ в данной лекарственной форме.

Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв із клопідогрелем

Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака

Протягом останніх років провідне місце серед препаратів із механізмом тромбоцитарної антиагрегації посідає клопідогрель. Альтернатива пероральному використанню клопідогрелю – ректальний шлях його введення, що дає змогу шляхом підвищення біодоступності лікарської речовини знизити дозу активного фармацевтичного інгредієнта та мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій із боку організму пацієнта. На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних досліджень запропонована ректальна лікарська форма клопідогрелю – супозиторії, що містять 0,075 г лікарської речовини на гідрофільній основі з додаванням 2 % твіну-80.

Мета роботи – вивчення структурно-механічних властивостей ректальної лікарської форми клопідогрелю залежно від температури технологічного процесу виробництва супозиторіїв.

Матеріали та методи. Вивчення структурно-механічних характеристик супозиторної маси з клопідогрелем здійснили за допомогою ротационного вискозиметра «Реотест-2» з циліндричним пристроєм при температурі тіла людини 37 °С і температурі проведення технологічного процесу виготовлення лікарської форми.

Результати. Свідчать про наявність структури в системі супозиторної маси, оскільки її гранична напруга зрушення під впливом зростаючих сил деформації збільшується, а ефективна в'язкість зменшується.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145218>

УДК: 615.454.2:615.273Клопид]011
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145218

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 281–285

Ключевые слова: клопидогрель, суппозитории, тиксотропность, фармацевтическая технология.

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 03.09.2018 // Після доопрацювання: 10.09.2018 // Прийнято до друку: 13.09.2018

Висновки. Вивчили консистентні властивості супозиторної маси з клопидогрелем на поліетиленоксидній основі з додаванням 2 % твіну-80 при температурі людського тіла. Встановлено, що вона є структурованою системою з вираженими тиксотропними властивостями, в якій відбувається рівномірний розподіл біологічно активних і допоміжних речовин як у момент виготовлення, так при застосуванні і тривалому зберіганні. Виявлено, що підвищення температури супозиторної маси до 50 °С не призводить до істотної зміни її структурно-механічних властивостей і перетворення на ньютонівську систему. З урахуванням даних, що одержали, встановили: температурний режим виготовлення ректальних супозиторіїв із клопидогрелем на гідрофільній основі (процеси змішування, гомогенізація, розлив у форми) в межах 50–55 °С створює достатню плинність маси для безперешкодного проведення технологічного процесу й тиксотропність супозиторної маси, що забезпечує рівномірний розподіл діючих і допоміжних речовин у цій лікарській формі.

Ключові слова: клопидогрель, супозиторії, тиксотропність, фармацевтична технологія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 281–285

The study of structural-mechanical characteristics of suppositories with clopidogrel

Ye. A. Redkina, V. V. Hladyshev, B. S. Burlaka

During last years clopidogrel keeps leading positions among medicines with platelet antiaggregation mechanism. The rectal dosage form with clopidogrel, namely suppository containing 0.075 g of active substance on hydrophilic base with addition of 2 % twin-80 was proposed by the Department of Medicinal Preparations Technology (Zaporizhzhia State Medical University) on the base of complex investigations.

The aim of present work is the study of structural-mechanical characteristics of rectal dosage form with clopidogrel depending on the temperature of technological process of suppository manufacturing.

Materials and methods. The study of structural-mechanical characteristics of suppository mass with clopidogrel was carried out using the rotational viscosimeter "Rheotest 2" with cylinder device at the human body temperature (37 °C) and at temperature of manufacturing technological process.

Results. Results testify presence of structure in suppository mass system, because limit shear stress increases and effective viscosity decreases with deformation speed rising.

Conclusions. Study of consistent characteristics of suppository mass with clopidogrel on polyethylenoxyde base with addition of 2 % twin-80 at the human body temperature was carried out. It was established that it is structural system with expressed thixotropic properties and with the uniform distribution of active substance and excipients both at the moment of manufacturing and during administration or long storage. It was revealed that increasing of temperature of suppository mass to 50 °C doesn't lead to essential modification of its structural-mechanical characteristics and transformation into Newtonian system. Taking obtained results into account it was determined that temperature rate of manufacturing of rectal suppositories with clopidogrel on the hydrophilic base (processes of mixing, homogenization, pouring into forms) within 50–55 °C creates sufficient fluidity of mass for unhampered technological process and thixotropy of suppository mass providing the uniform distribution of active substance and excipients in this dosage form.

Key words: clopidogrel, suppositories, thixotropy, technology pharmaceutical.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 281–285

Атеросклероз – наиболее распространенное хроническое заболевание артерий эластичного (аорта, ее ветви) и мышечно-эластичного (артерии сердца, головного мозга и др.) типа с формированием одиночных и множественных очагов липидных, главным образом холестериновых отложений – атероматозных бляшек на внутренней оболочке артерий. Клиническим проявлением атеросклероза является атеротромбоз, лежащий в основе подавляющего большинства острых поражений коронарных (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда), мозговых (транзиторные ишемические атаки, острый ишемический инсульт) и периферических (острая ишемия конечностей) артерий [1]. Все виды атеротромбоза широко распространены и в настоящее время занимают ведущее место в структуре общей смертности в большинстве развитых стран [2].

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 селектив-

ного 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 [3].

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 [4].

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании физико-химических, биофармацевтических и микробиологических исследований предложена ректальная

лекарственная форма клопидогреля – суппозитории, содержащие 0,075 г лекарственного вещества на гидрофильной основе с добавлением 2 % поверхностно-активных веществ (твина-80) [5,6]. Препарат предназначен для предотвращения атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом, окклюзионной болезнью периферических артерий.

Консистентные свойства суппозиторных масс оказывают непосредственное влияние на технологические параметры процесса изготовления ректальных лекарственных форм. При этом температурный фактор для суппозиториев на липофильных основах является определяющим для начала высвобождения, всасывания лекарственных веществ и степени их биологической доступности [7,8].

Цель работы

Изучение структурно-механических свойств ректальной лекарственной формы клопидогреля в зависимости от температуры технологического процесса производства суппозиториев.

Материалы и методы исследования

Изучение структурно-механических характеристик суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе (смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1) с добавлением 2 % твина-80 проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством при температуре тела человека 37 °С и температуре проведения технологического процесса изготовления лекарственной формы [9].

Для установления консистентных свойств системы навески суппозиторных композиций помещали в измерительное устройство и термостатировали в течение получаса при соответствующих температурах. Затем цилиндр вращали в измерительном устройстве при двенадцати последовательно увеличивающихся скоростях сдвига, регистрируя показатели индикаторного прибора на каждой ступени. Разрушение структуры изучаемой системы проводили путем вращения цилиндра в измерительном устройстве на максимальной скорости в течение 10 минут, после чего, остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания индикатора на каждой из двенадцати скоростей сдвига при их уменьшении. На основании полученных результатов рассчитывали величины предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости и строили реограммы течения систем [10].

О степени разрушения структуры исследуемых систем в процессе необратимых деформаций судили по величине «механической стабильности», который вычисляли как отношение предела прочности структуры системы до разрушения к величине предела прочности структуры после разрушения [11].

Результаты и их обсуждение

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе с 2 % содержанием твина-80 при температуре 37 °С представлены в *таблице 1*.

Они свидетельствуют о наличии структуры в системе суппозиторной массы, поскольку ее предельное напряжение сдвига под воздействием возрастающих сил деформации увеличивается, а эффективная вязкость уменьшается.

Реограмма течения суппозиторной массы с клопидогрелем при температуре 37 °С представлена на *рис. 1*.

Анализ реограммы показывает, что имеет место образование восходящей и нисходящей ее ветвями

Таблица 1. Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе при температуре 37 °С

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па·с	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па·с
3	4,02	1,34	1312	524,64	0,40
5,4	5,17	0,96	729	345,55	0,47
9	6,89	0,77	437,4	205,49	0,47
16,2	10,91	0,67	243	121,69	0,50
27	16,65	0,62	145,8	73,47	0,50
48,6	28,70	0,59	81	40,75	0,50
81	58,55	0,72	48,6	24,68	0,51
145,8	98,15	0,67	27	13,78	0,51
243	156,13	0,64	16,2	8,61	0,53
437,4	257,15	0,59	9	5,17	0,57
729	392,62	0,54	5,4	3,44	0,64
1312	572,85	0,44	3	2,30	0,77

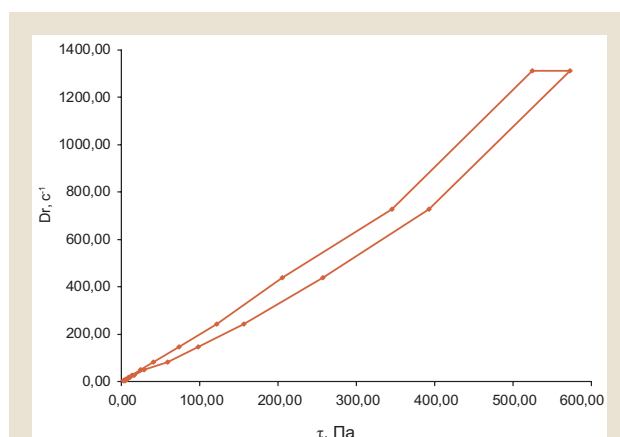


Рис. 1. Реограмма течения суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе при температуре 37 °С.

Таблица 2. Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе при температуре 50 °С

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па·с	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па·с
3	4,59	1,53	1312	389,75	0,30
5,4	5,74	1,06	729	217,55	0,30
9	7,46	0,83	437,4	137,19	0,31
16,2	11,48	0,71	243	79,21	0,33
27	18,37	0,68	145,8	46,49	0,32
48,6	20,66	0,43	81	29,27	0,36
81	32,72	0,40	48,6	17,22	0,35
145,8	51,09	0,35	27	14,92	0,55
243	85,53	0,35	16,2	8,61	0,53
437,4	138,91	0,32	9	6,89	0,77
729	222,14	0,30	5,4	4,02	0,74
1312	394,91	0,30	3	3,44	1,15

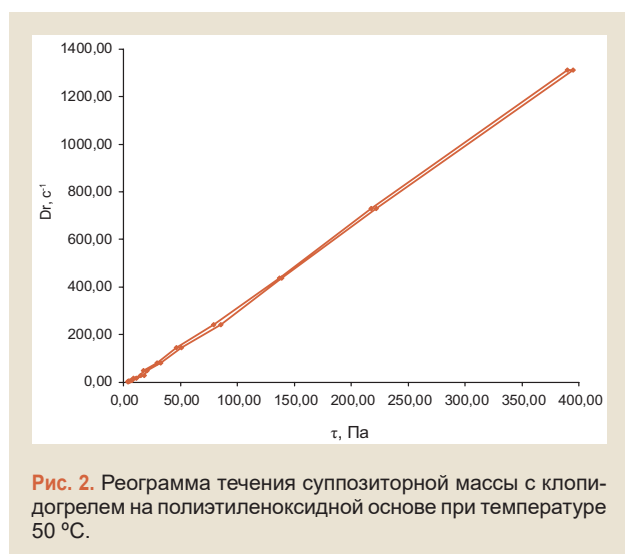


Рис. 2. Реограмма течения суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе при температуре 50 °С.

так называемой «петли гистерезиса», что убедительно доказывает наличие в структуре суппозиторной массы восстанавливающихся после разрушения коагуляционных связей. Значение «механической стабильности» суппозитория составляет 1,14, что также подтверждает высокие тиксотропные свойства композиции, которые обеспечили восстановление ее структуры после механических воздействий во время технологического процесса и равномерное распределение биологически активного вещества в лекарственной форме.

Последующими исследованиями реологических свойств суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе с добавлением 2 % твина-80 при 50 °С выявлено, что хотя она разжижается при данной температуре, но еще сохраняет свойства структуриро-

ванных систем. Об этом свидетельствует образование на реограмме течения массы (рис. 2) восходящей и нисходящей ветвями «петли гистерезиса», хотя и незначительно меньшей площади, чем у реограммы композиции при температуре 37 °С.

Доминирование тиксотропных свойств в изучаемой суппозиторной массе подтверждает и рассчитанное значение «механической стабильности» композиции, составляющее 1,23.

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с клопидогрелем на гидрофильной основе при температуре 50 °С представлены в таблице 2.

Реограмма течения суппозиторной массы с клопидогрелем при температуре 50 °С представлена на рис. 2.

Выявленные тиксотропные свойства суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе при температуре 50 °С указывают на его равномерное распределение в суппозиторной композиции.

Выводы

1. Проведено изучение консистентных свойств суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе с добавлением 2 % твина-80 при температуре человеческого тела. Установлено, что она представляет собой структурированную систему с выраженными тиксотропными свойствами, в которой происходит равномерное распределение биологически активных и вспомогательных веществ как в момент изготовления, так при применении и длительном хранении.

2. Выявлено, что повышение температуры суппозиторной массы до 50 °С не приводит к существенному изменению ее структурно-механических свойств и превращению в ньютоновскую систему.

3. С учетом полученных данных установлено, что температурный режим изготовления ректальных суппозитория с клопидогрелем на гидрофильной основе (процессы смешивания, гомогенизация, розлив в формы) в пределах 50–55 °С создает достаточную текучесть массы для беспрепятственного проведения технологического процесса и тиксотропность суппозиторной массы, обеспечивающую равномерное распределение действующих и вспомогательных веществ в данной лекарственной форме.

Финансирование

Исследование проведено в рамках НИР Запорожского государственного медицинского университета «Разработка состава, технологии и биофармацевтические исследования фармакотерапевтических систем трансмукозной доставки лекарственных веществ» № госрегистрации 0112U005635 (2018–2022).

Конфликт интересов: отсутствует.

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

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.

Відомості про авторів:

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

Information about authors:

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

Список литературы

[1] Липовецкий Б. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б. Липовецкий. – СПб.: Эко Вектор, 2012. – 80 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] Якусевич В.В. Роль дезагрегантов в лечении стабильной стенокардии: устоявшийся взгляд и нерешенные проблемы / В.В. Якусевич, В.Вл. Якусевич, Е.М. Позднякова // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №7(123). – С. 120–126.
 [4] 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.
 [5] Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопидогрелю з ректальних супозиторіїв / Є.А. Редькіна, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, І.О. Пухальська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11. – №1(26). – С. 74–78.
 [6] Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопидогрелю з ректальних супозиторіїв / Є.А. Редькіна, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, І.Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11. – №2(27). – С. 185–189.
 [7] Кучина Л.К. Изучение структурно-механических свойств суппозиториев с дилтиаземом / Л.К. Кучина, С.А. Гладышева, И.А. Пухальская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №2(18). – С. 41–44.
 [8] Изучение структурно-механических свойств суппозиториев с амлодипином / Ал Зедан Фади, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, В.В. Нагорный // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – №1(76). – С. 63–66.
 [9] Тихонов О.І. Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з вмістом фенольного гідрофобного препарату прополісу та ліпофільного екстракту пилку квіткового / О.І. Тихонов, О.В. Кривов'яз, Т.М. Зубченко // Вісник фармації. – 2010. – №4(64). – С. 3–6.
 [10] Нагорная Н.А. Изучение структурно-механических свойств суппозиториев с винпocетинoм / Н.А. Нагорная, Б.С. Бурлака,

С.А. Гладышева // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №1(14). – С. 39–42.

[11] Ал Зедан Фади. Разработка состава, технологии и исследование мягких лекарственных средств антигипертензивного действия с амлодипином : дис. на соискание ученой степени к.фарм.н.: 15.00.01 / Фади Ал Зедан. – Запорожье : ЗГМУ, 2013. – 178 с.

References

[1] Lipoveckij, B. (2012). *Dislipidemii, ateroskleros i ikh svyaz' s ishemicheskoj bolezny'u serdca i mozga [Dislipidemia, atherosclerosis and their connection with ischemic heart and brain trouble]*. Saint Petersburg: Eko Vektor [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] Yakusevich, V. V. & Yakusevich, V. Vl., & Pozdnyakova, E. M. (2015). Rol' dezagregantov v lechenii stabil'noj stenokardii: ustoyavshijsya vzglyad i nerazreshennye problemy [Role of the antiplatelet drugs in treatment of stable angina: common sense and non-resolved issues]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 7(123), 120–126. [in Russian]. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-120-126>.
 [4] Orlova, T. (2014). Sovremennye rektal'nye, vaginal'nye i uretral'nye lekarstvennyye formy [Modern rectal, vaginal and urethral medicinal forms]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmaciya*, 1, 126–133. [in Russian].
 [5] Redkina, Ye. A., Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Pukhalskaya, I. A. (2018). Vyvchennia vplyvu dopomizhnykh rečovyn na vvyvillennia klopidogrelju z rektalnykh supozitoriiiv [The study of excipients' influence on Clopidogrel releasing from the rectal suppositories]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(26), 74–78. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2018.1.123717.
 [6] Redkina, Ye. A., Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Kechin, I. L. (2018). Vyvchennia vplyvu kontsentratsii poverhnevo-aktyvnykh rečovyn na vvyvillennia klopidogrelju z rektalnykh supozitoriiiv [Study of influence of the surface-active substances concentration on clopidogrel releasing from the rectal suppository]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(27), 185–189. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.2.133214>.
 [7] Kuchina, L. K., Gladysheva, S. A., & Puchalskaya, I. A. (2015). Izuchenie struktarno-mekhanicheskikh svojstv supozitoriev s diltiazemom [The study of structural-mechanical properties of diltiazem suppositories]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(18), 41–44. [in Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45197>.
 [8] Fadi Al Zedan, Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Nagorny, V. V. (2013). Izuchenie struktarno-mekhanicheskikh svojstv supozitoriev s amlodipinom [Studying of structural-mechanical characteristics of suppositories with amlodipine]. *Zaporozh'ye medical journal*, 1(76), 63–66. [in Russian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15509>.
 [9] Tikhonov, O. I., Krivov'яз, O. V., & Zubchenko, T. M. (2010). Vyvchennia struktarno-mekhanichnykh vlastyvostei supozitoriiiv z vmistom fenolnoho preparatu propolisu ta lipofilnoho ekstraktu pylku kvitkovoho [The study of structural and mechanical properties of suppositories containing FGPP and LEBP]. *Visnyk farmatsii*, 4(64), 3–6. [in Ukrainian].
 [10] Nagornaya, N. A. & Burlaka, B. S., & Gladysheva, S. A. (2014). Izuchenie struktarno-mekhanicheskikh svojstv supozitoriev s vinpocetinom [Study of structural-mechanical properties of vinpocetine suppositories]. *A Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(14), 39–42. [in Russian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.1.24654>.
 [11] Al Zedan Fadi (2013). *Razrabotka sostava, tekhnologii i issledovanie myagkikh lekarstvennykh sredstv antyhipertenzivnogo dejstviya s amlodipinom* (Dis...kand. farm. nauk). [The development of technology and research of soft drugs antihypertensive action of amlodipine Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhya: ZSMU [in Russian].