УДК 615.4

1 – ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8

1 – I.M.Sechenov First Moskow State Medical University, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*** адресат для переписки:**
E-mail: diomina.nb@gmail.com

СУППОЗИТОРИИ: АСПЕКТЫ МОДЕРНИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Н.Б. Дёмина[1]*, М.Н. Анурова[1]

Резюме. В статье рассмотрены биофармацевтические аспекты суппозиториев. Показана связь особенностей ректального пути введения с биодоступностью и принципами построения рецептур лекарственной формы. Приведены сведения о влиянии физико-химических характеристик фармацевтических субстанций (ФС), основ и других вспомогательных веществ (ПАВ, пролонгаторы, циклодекстрины и др.). Приведены сведения о мукоадгезивных суппозиториях и суппозиториях с различными типами высвобождения (с немедленным интенсивным, пролонгированным). Описаны термореверсивные жидкие суппозитории (ТРЖС) на основах из полоксамеров: их свойства, принципы получения, фармацевтико-технологические и биофармацевтические показатели качества.

Ключевые слова: суппозитории, мукоадгезивные, термореверсивные жидкие суппозитории, полоксамеры.

SUPPOSITORIES: ASPECTS OF DOSAGE FORM MODERNIZATION

N.B. Diomina[1]*, M.N. Anurova[1]

Abstract. In this material were reviewed biopharmaceutical aspects of suppositories – described the relation between rectal route of administration, bioaccessibility and principles of dosage forms formulation. Also, in the article were shown the physical and chemical characteristics of API, matrix and excipients (surface-active agents, prolongation agents, cyclodextrines, etc.). Was presented information about mucoadhesive suppositories, suppositories with different types of release methods (immediate intensive or prolonged) and poloxamer-based thermo-reversible liquid suppositories (characteristics, pharmaceutical, technological and biopharmaceutical parameters of quality).

Keywords: suppositories, mucoadhesive, thermo-reversible liquid suppositories, poloxamer.

ВВЕДЕНИЕ

Суппозитории, являясь старейшей лекарственной формой, в настоящее время не теряют своей актуальности и практической значимости из-за технологичности и эффективности. Варьирование фармацевтических факторов позволяет регулировать характеристики этой лекарственной формы в нужных пределах, обеспечивая высокую терапевтическую эффективность фармацевтических субстанций (ФС) с различными физико-химическими характеристиками (растворимость, проницаемость и др.) при пути введения, альтернативном пероральному. К числу таких факторов относятся прежде всего свойства суппозиторной основы, а также наличие и содержание других вспомогательных веществ, арсенал которых в настоящее время позволяет решать различные биофармацевтические и технологические задачи.

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУППОЗИТОРИЕВ [1–4]

Одним из основных условий фармацевтической разработки является исчерпывающая информация о субстанции, ее физико-химических свойствах, биодоступности, стабильности и др. В суппозиториях прежде всего важны: растворимость и коэффициент распределения ФС в гидрофильной и липофильной средах, наличие полиморфизма, а для нерастворимых субстанций – размер частиц.

Коэффициент распределения является важным фактором при выборе основы суппозитория и прогнозировании высвобождения. Фармакокинетический профиль препарата непосредственно связан с растворимостью ФС в основе, или, другими словами, с коэффициентом распределения между основой и ректальной жидкостью.

Так, липофильное лекарственное вещество, распределенное в липофильной основе суппозитория, проявляет меньшую тенденцию к переходу в окружающую водную среду, чем гидрофильное вещество. А следовательно, хуже адсорбируется.

Гидрофильные основы растворимы в ректальной жидкости и вследствие этого имеют преимущество, они высвобождают как гидрофильные, так и липофильные вещества. Поэтому суппозиторная основа в настоящее время рассматривается не только как носитель ФС, она может быть использована для управления высвобождением в месте абсорбции.

На растворение и абсорбцию из суппозиториев суспензионного типа влияет размер частиц субстанции. При ректальном введении, так же как и при пероральном, скорость абсорбции ФС зависит от скорости ее растворения, которая, в свою очередь, связана с размерами частиц активной субстанции. Поэтому в случае трудно растворимых лекарственных веществ этап растворения в небольшом объеме ректальной жидкости будет лимитировать скорость абсорбции.

pH, pKa и степень ионизации молекулы лекарственного вещества взаимосвязаны и могут влиять на скорость и степень абсорбции, которая имеет тенденцию к увеличению с уменьшением степени ионизации.

Быстрота и интенсивность терапевтического эффекта суппозиториев сильно связаны с площадью поверхности ректальной слизистой, находящейся в непосредственном контакте с жидкой суппозиторной массой, содержащей лекарственное вещество. Распределение по слизистой или растекаемость можно улучшить с помощью введения в состав ПАВ. Однако только из нижней трети прямой кишки всасывание происходит в нижние геморроидальные вены, впадающие в венозную систему, минуя печень. Если растекаемость жидкой суппозиторной массы слишком высока и она достигает верхних отделов прямой кишки, всасывание лекарственного вещества осуществляется в верхнюю геморроидальную вену, откуда оно попадает через воротную вену в печень. Следовательно, в этом случае не удается избежать процессов метаболизма лекарственного вещества при первичном прохождении через печень [5]. Поэтому содержание ПАВ должно быть оптимальным.

Знания о факторах, влияющих на качество суппозиториев, стали фундаментом для создания новых типов лекарственных форм, обладающих оптимальной биоадгезией и заданными параметрами высвобождения.

Современные виды суппозиториев

Анализ данных научных публикаций показывает, что вопросы управления высвобождением ФС из суппозиториев с целью повышения терапевтической эффективности лекарственных препаратов решаются, в основном, за счет варьирования состава вспомогательных веществ и, в первую очередь, основы. В зависимости от терапевтических целей разрабатывают суппозитории с быстрым или, наоборот, замедленным высвобождением.

Суппозитории с быстрым высвобождением

Выстроить желаемый профиль высвобождения позволяют технологии создания *двухслойных суппозиториев*, внешний вид которых и специальная суппозиторная форма, предназначенная для их изготовления, показаны на рисунках 1а и 1б. Для создания внешнего слоя специальные стержни из нержавеющей стали помещают в формы при наполнении одним из компонентов (слоев) лекарственной формы, например расплавленной гидрофильной основой. После ее застывания стержни удаляют, полость внутри суппозиториев заполняют вторым слоем, которым может служить гидрофобная часть суппозитория. ФС вводят в оба слоя, что и позволяет выстраивать профиль высвобождения в желаемом диапазоне.

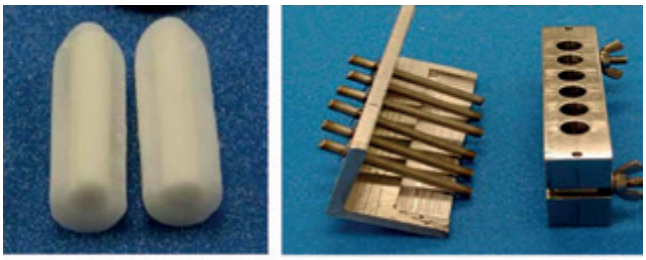

Рисунок 1. а – внешний вид двухслойных суппозиториев; б – форма для выливания двухслойных суппозиториев [6]

В работе [6] описаны двухслойные суппозитории с быстрым высвобождением, полученные методом плавления и содержащие субстанцию пропранолола (рисунок 1а). Наружный гидрофильный слой состоит из ПЭГ-4000 и ПЭГ-400 в соотношении 70:30. Внутренний слой, липофильный, состоит из сплава воска и гидрогенизированных миристиловых эфиров оливкового масла Phytowax®, имеющего температуру плавления 25 °C. В него с целью модификации высвобождения добавляли ксантановую камедь или гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) K15 M. Активную субстанцию вводили в оба слоя.

В результате изучения высвобождения лекарственного вещества в буфер с pH 7,4 при 37 °C (аппарат 1, 25 об.) установлено, что лекарственное вещество быстро, в течение 30 мин, полностью высвобождается из слоев суппозитория, если они не содержали добавок камеди и ГПМЦ. С введением полимера высвобождение лекарственного вещества снижалось. Ксантановая камедь продлевала высвобождение эффективнее, чем ГПМЦ.

Сравнение влияния типа основы и концентрации ПАВ на профиль высвобождения и другие показатели суппозиториев приведено в работе [7]. Авторы методом плавления получали суппозитории с леводропизином (60 мг) на разных основах – гидрофильных (различные комбинации ПЭГ с разной молекулярной массой и полоксамер 188) и липофильных (Witepsol H15, Novata BCF с/без ПАВ) – и представили сравнительное изучение свойств полученных образцов, в том числе профилей высвобождения *in vitro*.

Полное высвобождение было достигнуто уже за 5 минут из суппозиториев на Witepsol H15, в которые ФС вводили в виде водного раствора, а также из суппозиториев, полученных на комбинированной основе, состоящей из 44% ПЭГ-1500, 44% ПЭГ-4000, 5% ПЭГ-400 и 7% пропиленгликоля.

Предполагая, что ПАВ будет способствовать активному выходу ФС из суппозиториев, авторы изучили влияние Tween 80 (ГЛБ 15) на высвобождение леводропропизина из липофильных основ. Показано, что при 5% содержании твина-80 в лекарственной форме полное высвобождение лекарственного вещества из Witepsol H15 и Novata BCF происходило уже за 5 мин. Авторы объясняют это увлажняющим эффектом, хорошей растекаемостью суппозиторной массы, сокращением времени распадаемости липофильных суппозиториев, что обусловлено изменением их липофильных характеристик на дифильные при добавлении ПАВ. Тем не менее дальнейшее добавление твина-80 до концентрации 10% замедляло скорость высвобождения ФС, которая полностью высвобождалась только спустя 25–30 минут. Высказано предположение, что причиной могло служить превышение ККМ и, как следствие, мицеллярное улавливание субстанции.

Суппозитории на основе полоксамера 188 (100%) показали низкую скорость растворения леводропропизина, что авторы связывают с влиянием гидрофобной части молекулы полоксамера (полиоксипропилен). Добавление пропиленгликоля (30%) в эту основу позволило получить *суппозитории с немедленным интенсивным высвобождением*, что, очевидно, связано со снижением температуры плавления, а также гигроскопичностью пропиленгликоля, которая вызвала увеличение поглощения воды и образование гидрофильной полимерной матрицы.

Суппозитории на полоксамере признаны наиболее приемлемыми для пациентов из-за низкой токсичности, отсутствия раздражающего действия, хороших характеристик высвобождения лекарственного средства.

Мукоадгезивные суппозитории

Особое внимание исследователями уделяется мукоадгезивным свойствам суппозиториев. Как уже сообщалось, терапевтический эффект лекарственных средств в этой ЛФ сильно связан с площадью поверхности ректальной слизистой, находящейся в непосредственном контакте с жидкой суппозиторной массой, а также со временем их контакта. Однако увлажненная поверхность и постоянное движение слизистой препятствуют экспозиции лекарственных веществ и способствуют их быстрому выведению из организма, что может служить причиной недостаточной биодоступности. Повысить степень всасывания ФС через слизистые оболочки возможно созданием мукоадгезивных лекарственных форм [8, 9, 10].

Авторы работы [11] получали мукоадгезивные суппозитории с противорвотным лекарственным веществом, предназначенные для амбулаторных пациентов с онкологическими заболеваниями, терапия которых сопровождается побочными эффектами, в частности тошнотой. Онкологическим пациентам назначаемые противорвотные средства вводятся либо парентерально, что требует привлечения специально обученного медицинского персонала, либо перорально, что затруднено состоянием больного. Ректальный путь введения является альтернативным и приемлемым для случаев, когда пероральное введение не представляется возможным из-за тошноты, рвоты, в бессознательном состоянии.

В суппозитории с ингибитором рвоты рамосетрона гидрохлоридом, полученные на основе Witepsol H-15, для улучшения мукоадгезивных свойств вводили Carbopol® 934P. Из-за малой дозы лекарственного вещества, которая составляла 10 мг, его диспергировали в расплавленной основе с помощью ультразвука. Изучение фармакокинетики показало, что введение в основу уже 2% Carbopol® 934P позволяет увеличить площадь под фармакокинетической кривой (24 ч) в 2,5 раза. В результате исследования противорвотной активности установлено, что разработанные суппозитории по эффективности сравнимы с инъекционной лекарственной формой.

Для получения *суппозиториев пролонгированного высвобождения* (SR) в составы лекарственной формы добавляют модификаторы вязкости, такие, например, как полимеры целлюлозы, или предварительно включают лекарственные вещества в микросферы или другие носители с последующим диспергированием в основе (12). Однако, по мнению авторов [13, 14], наиболее перспективны для получения суппозиториев с пролонгированным высвобождением ниосомы, представляющие собой двуслойные везикулы. Преимуществом этой технологии является то, что ниосомы не нужно специально получать, они образуются самопроизвольно при гидратировании определенных неионных ПАВ. Поэтому добавление таких видов неионогенных ПАВ в основы для суппозиториев может привести к получению прониосомальных структур, формирующих везикулы при гидратации. Кроме того, прониосомы могут увеличить стабильность лекарственного вещества и продлить срок годности лекарственной формы [14].

Для получения суппозиториев ретард с атенололом в работе [14] использовали различные стратегии. Первая заключалась в использовании ГПМЦ в качестве модификатора вязкости и биоадгезивного агента. Вторая – в применении прониосомальной технологии, которая обеспечивалась введением в основу не-

ионогенного поверхностно-активного СПЭН-60 с/без холестерина. Основами служили либо на гидрофильные ПЭГи, либо гидрофобный Witepsol H15.

Из-за низкого коэффициента распределения и высоких гидрофильных свойств атенолол высвобождался из обеих основ (около 100% через 4 часа). Суппозитории, содержащие Witepsol H15 с 20% ГПМЦ, так же как и суппозитории на ПЭГ с 30% ГПМЦ, обладали эффектом замедленного высвобождения. Суппозитории прониосомального типа на Witepsol (содержащие СПЭН-60), так же как и содержащие ГПМЦ, не проявляли раздражающего действия, обеспечивали медленное высвобождение и длительный антигипертензивный эффекты атенолола, превышающий эффект пероральных или ректальных лекарственных форм. Добавление холестерина приводило к увеличению скорости высвобождения атенолола из обоих типов основ.

Термореверсивные жидкие суппозитории (ТРЖС)

Обзор современных суппозиторных основ, имеющихся в арсенале производителя, свидетельствует о преобладании липофильных основ [1–3]. Гидрофильные основы представлены только тремя типами. Желатин – глицериновая основа, описанная в ведущих фармакопеях [15–17], в последние годы теряет свои производственные позиции; мыльно-глицериновая основа обладает собственным фармакологическим действием, из-за которого непригодна для введения многих ФС; основы из ПЭГ проявляют осмотическое действие. Преимущества гидрофильных основ, которые легче высвобождают как липофильные, так и гидрофильные субстанции, служат толчком для поиска новых ингредиентов, пригодных для создания гидрофильных суппозиториев для ректального и вагинального применения. Примером таких лекарственных форм могут служить ТРЖС, которые по своим физико-химическим свойствам отличаются от обычных суппозиториев.

Обычные суппозитории – твердые при комнатной температуре и расплавляются при температуре тела. Такие суппозитории при введении дают ощущение постороннего тела, вызывают дискомфорт и могут служить причиной отказа от их применения. Кроме того, из-за высокой растекаемости жидкой суппозиторной массы они могут достичь верхних отделов прямой кишки, что, как уже сообщалось, приводит к попаданию лекарственного вещества в общий кровоток и прохождению его через печень.

ТРЖС при пониженной температуре являются жидкостями, а при температуре тела превращаются в вязкий гель. Таким образом, в организм их вводят в жидкой форме, после введения в результате гелирования лекарственная форма остается локализованной в месте введения, не вытекая из ануса и не растекаясь до верхних отделов прямой кишки.

Основным компонентом основ ТРЖС, обеспечивающим их особые свойства, стали растворы полоксамеров (Pluronics), которые представляют собой неионные сополимеры, состоящие из центральной гидрофобной цепи полиоксипропилена, обрамленной двумя гидрофильными цепями полиоксиэтилена. Наличие гидрофильной и гидрофобной частей молекулы придает этим соединениям поверхностно-активные свойства. В то же время растворы ряда полоксамеров обладают феноменом термореверсивности гелеобразования, оставаясь в виде растворов при низкой температуре (4 °C) и гелируясь при ее повышении (25–35 °C). К положительным качествам плюроников относятся индифферентность к слизистой, удовлетворительные характеристики высвобождения и совместимость с большинством ингредиентов [18, 19].

Для обеспечения мукоадгезивных свойств, оптимальных точек плавления, прочности геля и др. характеристик в составы ТРЖС включают карбопол, альгинат натрия, ГПМЦ, метилцеллюлозу (МЦ), гидроксиэтилцеллюлозу (ГЭЦ), поливинилпирролидон (ПВП) и другие полимеры.

Преимуществами ТРЖС считают оптимальные мукоадгезивные характеристики, достаточную вязкость геля, отсутствие раздражающего действия и высокую эффективность. Получены ТРЖС с высокой биодоступностью эпирубицина, диклофенака натрия, леводропропизина, хинина [20–23].

Получают ТРЖС холодным способом по методу, описанному в [24, 25].

На первом этапе к полимеру, лекарственному веществу и другим ингредиентам при непрерывном перемешивании добавляют холодную воду. Образованные смеси охлаждают до температуры 4 °C и выдерживают в течение 14–15 часов. После введения *in vivo* состав превращается в гель, так как температура гелирования ТРЖС составляет 30–37 °C.

К основным показателям качества ТРЖС относятся температура гелеобразования и прочность геля.

Температуру гелеобразования оценивают методом наклонной трубки [26]. 2 мл аликвоты геля переносят в закрытые пробирки, погружают их в водяную баню при 4 °C, затем температуру водяной бани повышают с шагом в 1 °C, оставляя уравновешиваться в течение 5 мин на каждой ступени. Фиксируют точку гелеобразования, определяя ее по неподвижности мениска при наклоне пробирки на 90 °C.

Прочность геля определяют в соответствии с методом, принятым Choi и др. [24]. 50 г жидкого суппози-

тория помещают в градуированный цилиндр объемом 100 мл и термостатируют при 37 °С для образования геля. Затем в цилиндр помещают устройство для измерения прочности геля, снабженное грузом массой 35 г. Прочность геля определяется временем в секундах, которое потребуется для погружения груза в гель на 5 см.

ТРЖС на основе полоксамеров 407 и 188 с теноксикамом предложены в работе [27]. Мукоадгезивными компонентами служили ГПМЦ или карбопол, которые также стабилизовали гель. Температура гелеобразования с ростом концентрации полоксамера 407 от 10 до 25% падала от 49,3 до 38,1 °С. Изменение концентрации полоксамера 188 в том же диапазоне приводило к снижению температуры гелеобразования от 56,99 до 45,60 °С. Введение в структуру лекарственной формы от 0,5 до 1,5% ГПМЦ также приводило к снижению температуры гелеобразования (от 46,09 до 30,11 °С), в то время, как прочность геля и биоадгезия возрастали.

Высвобождение теноксикама из ТРЖС происходило быстрее и интенсивнее, чем из суппозиториев на липофильной основе. Оптимальные составы и их характеристики приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Составы ТРЖС с теноксикамом и их характеристики [27]

Состав	Высвобождение, % за 120 мин	Прочность геля, с	Температура гелеобразования, °С
ЛВ/Р407/Р188 (1/25/10 % м/м)	100,5	21,4	34,00
ЛВ/Р407/Р188/НРМС (1/25/5/1 % м/м)	75,1	39,5	35,17

В работе [28] описаны ТРЖС карбамазепина следующего состава: карбопол 934Р 0,5% или МЦ 1,0% (мукоадгезивные компоненты), полоксамер 407 (20%) или полоксамер 188 (15%) (гелеобразователи), карбамазепин 10%, вода очищенная до 100%.

Авторы [29] использовали комплексную основу, состоящую из полоксамера и натрия альгината для создания ТРЖС, содержащих флурбипрофен. Поскольку флурбипрофен обладает невысокой растворимостью, для ее повышения предварительно получали соединения-включения с производным циклодекстрина – гидроксипропил-β-циклодекстрином (НР-β-ЦД). Для сравнения также получали образцы суппозиториев с невключенной субстанцией. Введение НР-β-ЦД в сравнении с флурбипрофеном способствовало снижению температуры гелеобразования и прочности геля, но приводило к повышению мукоадгезии. Фармакокинетические исследования ректальных суппозиториев, содержащих флурбипрофен, и суппозиториев, содержащих НР-β-CD, были выполнены на крысах в сравнении с коммерческим лекарственным препаратом Lipfen® (флурбипрофена аксетил, эмульсия для внутривенного введения). ТРЖС с НР-β-ЦД продемонстрировали значительно более высокие уровни в плазме крови, более значительную площадь под кривой и уровень максимальной концентрации флурбипрофена по сравнению с ТРЖС с немодифицированным ЛВ, показав, что флурбипрофен может хорошо всасывается в виде комплекса включения. Биодоступность ТРЖС с НР-β-ЦД сравнима с биодоступностью препарата сравнения, площадь под фармакокинетической кривой не отличалась от таковой для введенного внутривенно коммерческого препарата Lipfen®, показав перспективность предложенной технологии для разработки жидких суппозиториев, содержащих плохо растворимые в воде ФС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения последних десятилетий в науке и технологии, развитие индустрии вспомогательных веществ, успехи биофармации, показавшей взаимосвязь фармацевтических факторов с терапевтической эффективностью и безопасностью лекарственных препаратов, стали фундаментом для модернизации традиционных лекарственных форм. Суппозитории, успешно используемые человечеством на протяжении столетий, являются одним из объектов исследований ученых в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева. Вспомогательные вещества в технологии суппозиториев и научно-методические подходы к их выбору. – Курск.: Изд-во КГМУ, 2013. 160 с.
2. Н.Б. Демина. Современные аспекты производства лекарственной формы суппозитории // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 1 (12). С. 22–31.
3. J.H. Rytting, J.A. Fix. Drug Delivery: Rectal Route // Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3rd ed. / Ed. by James Swarbrick. – New York, London: PharmaceuTech, Inc. 2007, P. 1298–1311.
4. Т.В. Орлова. Исследование суппозиториев по тесту «Растворение» // Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. – М.: Перо, 2015. С. 185–219.

5. MedicalPlanet. URL: http://medicalplanet.su/farmacia/637.html (дата обращения 15.03.2016).
6. T. Phaechamud, W. Muennoom. Effect of Xanthan Gum and HPMC on Drug Liberation from Hollow-type Fast and Sustained Release Suppositories // Research Journal of Pharmaceutical. Biological and Chemical Sciences. 2015. № 4. P. 1034–1044.
7. A. Yousfan, J. Hasian. Preparation and evaluation of Levodropropizine suppositories // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2015. № 7(7). P. 274–282.
8. R.V. Keneny, C.J. Lourenco. Formulation and evaluation of thermo-reversible in situ gelling and mucoadhesive Diltiazem hydrochloride liquid suppository // International Journal of Pharma and Bio Sciences. 2010. № I(I). P. 17.
9. Е.А. Киржанова, В.В. Хуторянский, Н.Г. Балабушевич, А.В. Харенко, Н.Б. Демина. Методы анализа мукоадгезии: от фундаментальных исследований к практическому применению в разработке лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. № 3(8). С. 66–82.
10. Е.А. Харенко, Н.И. Ларионова, Н.Б. Демина. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2009. № 4 (43). С. 21–29.
11. R. Yahagi, Y. Machida, H. Onishi, Y. Machida. Mucoadhesive suppositories of ramosetron hydrochloride utilizing Carbopol® // Int. Journal of Pharmaceutics. 2000. № 193. P. 205–212.
12. G. Eman, M. Mokhtar, H. El Ghamry, F. Ghazy. Sustained Release Rectal Suppositories as Drug Delivery Systems for Atenolol // Journal of American Science. 2012. № 8(12). P. 323–332.
13. M. Mokhtar, O.A. Sammour, M.A. Hammad, N.A. Megrab. Effect of some formulation parameters on flurbiprofen encapsulation and release rates of niosomes prepared from proniosomes // Int. J. Pharm. 2008. №361(1–2). P. 104–111.
14. B. Vora, A.J. Khopade, N.K. Jain. Proniosome based transdermal delivery of levonorgestrel for effective contraception // J. Controlled Release. 1998. № 54. P. 149–165.
15. European Pharmacopoeia. 8th ed. Suppl. 8.0. – Strasburg: Europian Department for the Quality of Medicines. 2015. V. 1.
16. The United States Pharmacopeia – National Formulary. USP 38. Rockville, MD: The United States Pharmacopoeial Convention, 2015.
17. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2. – М. 2015.
18. D. Ramya Devi, P. Sandhya, B.N. Vedha Hari. Poloxamer: A Novel Functional Molecule For Drug Delivery And Gene Therapy // J. Pharm. Sci. & Res. 2013. № 5(8) P. 159–165.
19. E.V. Bartrakova, A.V. Kabanov. Pluronic block copolymers: Evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers // J. Control. Release. 2008. № 2(130). P. 98–106.
20. Yu-Li Lo, Yijun Lin, Hong-Ru Lin. Evaluation of Epirubicin in Thermogelling and Bioadhesive Liquid and Solid Suppository Formulations for Rectal Administration // Int. J. Molecular Sciences. 2014. № 1. P. 342–360.
21. Y.J. Park, C.S. Yong, H.M. Kim, J.D. Rhee, Y.K. Oh, C.K. Kim. Effect of sodium chloride on the release, absorption, and safety of diclofenac sodium delivered by poloxamer gel // Int. J. Pharm. 2003. № 263. P. 105–111.
22. A.A. Koffi, F. Agnely, M. Besnard, K. Brou, J.L. Grossiord, G. Ponchel. In vitro and in vivo characteristics of a thermogel-ling and bioadhesive delivery system intended for rectal administration of quinine in children // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008. № 69. P. 167–175.
23. A. Yousfan, J. Hasian. Preparation and evaluation of Levodropropizine suppositories // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2015. № 7 (7). P. 274–282.
24. H.G. Choi, J.H. Hung, J.M. Ryu, S.J. Yoon, Y.K. Oh, C.K. Kim. Development of in-situ gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository // Int. J. Pharm. 1998. № 165. P. 33–44.
25. H.G. Choi, Y.K. Oh, C.K. Kim. In-situ gelling and mucoadhesive liquid suppository containing acetaminophen: enhanced bioavailability // Int. J. Pharm. 1998. № 165. P. 23–32.
26. 26. S.S. Pisal, A.R. Paradkar, K.R. Mahadik, S.S. Kadam. Pluronic gels for nasal delivery of vitamin B12. Part I: Preformulation study // Int. J. Pharm. 2004. № 270. P. 37–45.
27. A.S.M. Abu El-Enin, G.S. El-Feky. Formulation and Evaluation of In-situ Gelling Tenoxicam Liquid Suppositories // J. of Life Medicine. 2013. № 1(2). P. 23–32.
28. A. El-Kamel, M. El-Khatib. Thermally Reversible In Situ Gelling Carbamazepine Liquid Suppository // Drug Delivery. 2006. № 13. P. 143–148.
29. Jin-Ki Kim, Myung-Sun Kim, Jeong-Sook Park, Chong-Kook Kim. Thermo-reversible flurbiprofen liquid suppository with HP-β-CD as a solubility enhancer: improvement of rectal bioavailability // J. of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. 2009. № 64(3). P. 265–272.