

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ СУППОЗИТОРИЕВ

Т.А. Панкрушева¹, Л.Н. Ерофеева^{1*}, Т.В. Орлова¹, О.О. Курилова¹,
М.С. Чекмарева¹

Резюме. В статье приведены теоретические и практические результаты многолетней работы коллектива кафедры фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета по разработке ректальных и вагинальных суппозиториях для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний и сформулированы подходы к выбору рационального состава и технологии изготовления суппозиториях, в том числе с использованием теста «Растворение».

Ключевые слова: ректальные и вагинальные суппозитории, рациональный состав и технология, инфекционно-воспалительные заболевания, тест «Растворение».

SCIENTIFIC-METHODICAL APPROACHES AND RESULTS OF THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES

T.A. Pankrusheva¹, L.N. Erofeeva^{1*}, T.V. Orlova¹, O.O. Kurilova¹, M.S. Chekmareva¹

Abstract. In article theoretical and practical results of longstanding work of collective of Pharmaceutical technology department of Kursk State Medical University for the development of rectal and vaginal suppositories for the treatment of infectious and inflammatory diseases have been shown and approaches to the choice of rational suppositories composition and technology, including using of Dissolution test, have been formulated.

Keywords: rectal and vaginal suppositories, rational composition and technology, infectious and inflammatory diseases, Dissolution test.

ВВЕДЕНИЕ

К 50-летию образования фармацевтического факультета Курского государственного медицинского университета кафедра фармацевтической технологии подводит итоги научной работы, в том числе по такому направлению, как разработка рациональных составов суппозиториях и технологии их изготовления. С 90-х годов XX века активно развивается производство суппозиториях, ежегодно выпускаются новые препараты и создаются новые фармакотерапевтические направления использования суппозиториях [4].

Исследования, проводимые в течение длительного времени сотрудниками кафедры, связаны с экспериментальным и теоретическим обоснованием состава, технологии ректальных и вагинальных суппозиториях, предназначенных для лечения воспалительных, инфекционно-воспалительных и других заболеваний. Результатами многочисленных экспериментов доказано, что определяющими фармацевтическими факторами для суппозиториях являются вид и количество вспомогательных веществ, степень дисперсности фарма-

кологически активных субстанций. Именно они в значительной мере определяют полноту и скорость высвобождения лекарственных веществ (ЛВ), терапевтическую эффективность лекарственного препарата [6, 12, 17, 18].

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ РАЦИОНАЛЬНЫХ СОСТАВОВ СУППОЗИТОРИЕВ И ТЕХНОЛОГИИ ИХ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Одной из первых работ, проведенных Т.А. Панкрушевой, О.О. Куриловой и соавт., явилось обоснование, разработка состава и технологии суппозиториях с широко используемым в кардиологической практике представителем группы бета-адреноблокаторов – анаприлином. В связи с низкой биодоступностью анаприлина при приеме внутрь (30–40%) и системной элиминацией печенью целесообразным было создание его ректальной лекарственной формы. При разработке суппозиториях анаприлина изучено влияние вида основы,

наличия поверхностно-активных веществ (ПАВ), способ введения ЛВ в основу на его высвобождение. В результате эксперимента в качестве оптимальных основ выбраны гидрогенизированное хлопковое масло с 5% эмульгатора Т-2 (ГХМ-5Т) и витепсол Н-15 [24].

Несмотря на растворимость анаприлина в воде, его введение по типу эмульсии было исключено вследствие образования в процессе хранения лекарственной формы крупных игольчатых кристаллов размером до 200 мкм и неоднородности распределения субстанции в суппозиторной массе. Показана необходимость измельчения исходной субстанции анаприлина в присутствии анионного ПАВ (натрия лаурилсульфата) и введения его по типу суспензии. Установлено, что ПАВ способствует увеличению скорости высвобождения анаприлина из суппозитория в 2–4 раза. Для оценки фармацевтической доступности лекарственной формы было предложено проведение теста «Растворение» (аппарат «Вращающаяся корзинка»), рекомендуемого в то время ГФ XI только для твердых лекарственных форм (ЛФ). Использование этого теста получило свое дальнейшее развитие в последующих работах коллектива авторов, а в настоящее время он включен в ГФ XIII применительно к суппозиториям.

Исследования фармакологической активности суппозитория в опытах на экспериментальных животных показали, что ректальный способ введения анаприлина обладает более мягким бета-адреноблокирующим действием и позволяет сердцу лучше выполнять максимальную физическую нагрузку, предотвращает реактивность миокарда на нагрузку объемом и адреналином, исчерпывание миокардиальных резервов. Разработан оптимальный способ изготовления суппозитория предлагаемых составов и установлена их стабильность в течение 18 мес. хранения [24, 28].

Актуальной проблемой современной медицины является повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний женской половой сферы. Данные заболевания представляют собой как медицинскую, так и социальную проблему, поскольку затрагивают здоровье не только настоящего, но и следующего поколений, уровень рождаемости и здоровье нации в целом.

Т.А. Панкрушевой с соавт. разработаны составы суппозитория с офлоксацином; флуконазолом; азитромицином; метронидазолом в сочетании с фуразолидоном, предназначенные для лечения урогенитальных инфекционных заболеваний разной этиологии.

На основании проведенного комплекса исследований при разработке суппозитория с офлоксаци-

ном (противомикробным препаратом группы фторхинолонов) Т.А. Панкрушевой и Е.А. Рудько с соавт. (2004 г.) обоснована его концентрация в лекарственной форме, осуществлен выбор вспомогательных веществ и их количеств, доказана биоцидная активность в отношении шести тест-штаммов микроорганизмов, взятых в эксперимент. В результате предложены два состава суппозитория на липофильной (витепсол Н-15) и гидрофильной (полиэтиленоксидной) основах с включением в последнюю аэросила, улучшающего структурно-механические свойства лекарственной формы. По общепринятым показателям установлена их стабильность в процессе хранения в течение 24 мес. [26, 27]. Для оценки фармацевтической доступности офлоксацина в суппозиториях также был предложен дополнительный критерий качества – тест «Растворение».

Для лечения бактериального вагинита Т.А. Панкрушевой и С.Н. Зубовой с соавт. обоснованы и разработаны составы и рациональная технология интравагинальных суппозитория, содержащих сочетание метронидазола и фуразолидона на полиэтиленоксидной основе и основе витепсол Н-15. Оптимальный профиль высвобождения лекарственных веществ был достигнут введением твина-80. Суппозитории обладали выраженным противомикробным действием в отношении 5 тест-культур микроорганизмов и превышали активность взятых в качестве контроля суппозитория «Флагил» [25].

Для лечения урогенитального кандидоза Т.А. Панкрушевой и Т.В. Автиной с соавт. теоретически и экспериментально обоснованы составы, технология интравагинальных суппозитория с флуконазолом на основе витепсол Н-15 и сплаве полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 (ПЭО-1500 и ПЭО-400) [21, 22]. Благодаря включению в их состав антисептика бензалкония хлорида суппозитории проявляли активность не только в отношении специфического тест-штамма *Candida albicans*, но и в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, что дало возможность предложить использовать их при лечении вагинальных кандидозов, сопровождающихся микст-инфекциями. При оценке качества суппозитория, кроме общепринятых критериев, применяли дополнительные тесты «Однородность дозирования» и «Растворение» [1, 2].

При разработке состава и технологии суппозитория с представителем группы макролидов – азитромицином Т.А. Панкрушевой и Т.А. Бредихиной с соавт. в результате эксперимента в качестве оптимальных основ выбраны бутирол (для экстемпорального изготовления) и витепсол Н-15 (для промышленного производства). Включение научно обоснованных количеств ПАВ (эмульгатора Т-2, твина-80) обеспечило надлежа-

щую скорость и полноту высвобождения антибиотика, а введение консервантов (нипагина с нипазолом) способствовало микробиологической стабильности лекарственной формы в процессе хранения в течение 24 мес. [23].

Многолетние исследования по разработке рациональных составов двухкомпонентных вагинальных суппозиторий проведены Л.Н. Ерофеевой с соавторами. Для лечения неспецифических вагинитов, которые выявляются у 60–65% больных, обратившихся в женскую консультацию, в качестве антимикробного средства был выбран клотримазол. С целью расширения спектра и усиления действия в состав суппозиторий введены цефазолин или фурацилин. Микробиологическим методом диффузии в агар установлено, что их комбинирование в 1,5–2 раза статистически достоверно увеличило зоны угнетения роста пяти взятых в эксперимент тест-микроорганизмов. Изучен процесс высвобождения *in vitro* ЛВ из гидрофобных и гидрофильных основ, стабильность суппозиторий и выбраны оптимальные составы. Разработана и запатентована основа – вагинальная фармацевтическая композиция, представляющая собой глицерогель натрийкарбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) с добавлением ПЭО-400. Предложенные на этой основе составы суппозиторий обеспечивают оптимальную осмотическую активность и фармацевтическую доступность ЛВ [3]. Установлена стабильность суппозиторий с клотримазолом и цефазолином на основе витепсол, суппозиторий с клотримазолом и фурацилином на основах витепсол, полиэтиленоксидной и на основе вагинальной фармацевтической композиции в течение

24 мес. хранения, что позволяет рекомендовать их для промышленного производства. Суппозитории с клотримазолом и цефазолином на основе вагинальной фармацевтической композиции, стабильные в течение 1,5 мес., можно готовить в аптеках по рецептам врачей или в виде внутриаптечной заготовки [3, 5, 6].

СОВРЕМЕННЫЙ АССОРТИМЕНТ СУППОЗИТОРНЫХ ОСНОВ

Анализ литературы и результаты собственной многолетней работы позволили Т.В. Орловой структурировать современный ассортимент суппозиторных основ в зависимости от их физико-химических свойств, исходного сырья и способов получения, охарактеризовать жировые основы лауриновой и нелауриновой природы, провести сравнительный анализ свойств твердых жиров, используемых в качестве суппозиторных основ, дать рекомендации по их использованию и сформулировать подходы к выбору оптимальной основы с учетом факторов, влияющих на скорость, полноту растворения и всасывания ЛВ из суппозиторий (таблица 1) [9, 17, 18].

В результате комплекса экспериментальных исследований разработаны дискриминаторные условия теста «Растворение» (аппарат «Вращающаяся корзинка»), позволяющие осуществлять выбор оптимальных вспомогательных веществ для суппозиторий НПВС и проводить их стандартизацию [20]. Тем самым обоснована возможность и целесообразность использования теста «Растворение» для разработки и контроля качества суппозиторий отдельных

Таблица 1.

Общие рекомендации по выбору суппозиторной основы

Растворимость ЛВ	Основа для суппозиторий		
	резорбтивного действия		локального действия
	немедленного	продолжительного	
Растворимо в жирах	Жировая абсорбционная с эмульгаторами типа в/м	Эмульсионная типа м/в	1. Жировая 2. Гидрофильная водная с эмульгаторами типа м/в (для вагинальных)
Растворимо в воде	Жировая с низкой температурой плавления (33–35 °С)	1. Жировая с температурой плавления 36–37 °С 2. Эмульсионная типа в/м	1. Жировая с температурой плавления 36–37 °С 2. Гидрофильная (для вагинальных)
Нерастворимо в жирах и воде	Жировая абсорбционная с определенными эмульгаторами типа в/м (ФК, эмульгатор Т-2, МГД)	1. Жировая 2. Жировая абсорбционная с соответствующими эмульгаторами	1. Жировая 2. Гидрофильная (для вагинальных) 3. Жировая абсорбционная (для вагинальных)

НПВС (парацетамол, напроксен, диклофенак, анальгин, натрия салицилат, кислота ацетилсалициловая и др.). Получены индивидуальные профили растворения НПВС из различных суппозиторных основ. Исследована степень влияния ПАВ разной природы на процесс высвобождения НПВС и установлено их преимущественно положительное влияние на кинетику и динамику данного процесса. Обоснован суспензионный способ введения НПВС в жировые суппозиторные основы, в том числе для водорастворимых субстанций. Установлена эффективность высвобождения водорастворимых НПВС из жировых суппозиторных основ с низкой температурой плавления, а малорастворимых в воде НПВС – из жировых абсорбционных основ, содержащих эмульгаторы типа в/м [11, 12]. С этих позиций показана универсальность и рациональность использования абсорбционной основы витепсол Н-15. Активаторами высвобождения всех НПВС из твердого жира признаны эмульгатор Т-2 и фосфатидный концентрат (ФК). На основе определения эквивалентности профилей растворения НПВС сформулированы условия взаимозаменяемости вспомогательных веществ, обеспечивающие одинаковую фармацевтическую доступность активной субстанции из суппозитория [14, 20].

Результаты изучения фармацевтической доступности суппозитория подтверждены в опытах *in vivo*. Так, в экспериментах на лабораторных животных Т.В. Орловой с соавт. показана существенная роль суппозиторной основы в реализации фармакологической активности НПВС. Установлено статистически значимое преимущество основы витепсол Н-15 по сравнению с кондитерским жиром в обеспечении анальгетической и антипиретической активности суппозитория НПВС – до 24 и 35% соответственно [16].

В опытах *in vivo* изучено антипиретическое и анальгетическое действие комбинированных суппозитория на основе витепсол Н-15 и установлена высокая эффективность следующих составов (таблица 2), разработана технология, методики стандартизации, изучена стабильность суппозитория и установлен срок их годности [13, 15, 16]. На суппозитории, содержащие парацетамол, димедрол и папаверина гидрохлорид, получен патент на изобретение [7].

Таким образом, разработанные сотрудниками кафедры фармацевтической технологии суппозитория (таблицы 2, 3) позволяют расширить ассортимент имеющихся лекарственных препаратов для лечения заболеваний различной этиологии. На все составы суппозитория подготовлена нормативная документация – проекты фармакопейных статей предприятия, лабораторные регламенты и методические рекомендации [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практическая значимость исследований коллектива кафедры фармацевтической технологии состоит в создании электронных учебных пособий «Суппозитории. Современные ректальные, вагинальные и уретральные лекарственные формы», «Биофармацевтические аспекты разработки суппозитория»; монографии «Вспомогательные вещества в технологии суппозитория и научно-методические подходы к их выбору»; научно-практических руководств для фармацевтической отрасли (главы в книгах «Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации», «Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств»); методических рекомендаций; многочисленных выступлениях на съездах и конференциях; актах внедрения материалов исследований в учебный процесс ряда кафедр фармацевтической технологии нашей страны, научных лабораторий производственных предприятий и фирм-разработчиков лекарственных препаратов, в том числе ОАО «Нижфарм», ООО «Альтфарм», ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика» [8, 10, 17, 19, 20].

Таблица 2.

Результаты разработки ректальных суппозитория (составы на 1 суппозиторий)

Содержание субстанции, г	Вспомогательные вещества	Срок годности, мес.	Область применения
Анаприлин 0,02	ГХМ-5Т Натрия лаурилсульфат Нипагин	18	Кардиология, бета-адреноблокатор
	Витепсол Н-15 Натрия лаурилсульфат Нипагин		
Парацетамол 0,1 Димедрол 0,01 Папаверина гидрохлорид 0,01	Витепсол Н-15	24	Терапия воспалительных процессов
	Масло какао	12	
Анальгин 0,1 Димедрол 0,01 Папаверина гидрохлорид 0,01	Витепсол Н-15	24	Терапия воспалительных процессов
	Масло какао	12	
Анальгин 0,1 Напроксен 0,1	Витепсол Н-15	24	Терапия воспалительных процессов
	Масло какао	12	

Таблица 3.

Результаты разработки вагинальных суппозиторий (составы на 1 суппозиторий)

Содержание субстанции, г	Вспомогательные вещества	Срок годности, мес.	Область применения
Офлоксацин 0,2	Витепсол Н-15 Твин-80 Нипагин, нипазол	24	Инфекционные урогенитальные заболевания
	Сплав ПЭО-400 и ПЭО-1500 (1:4) Твин-80 Нипагин, нипазол Аэросил		
Метронидазол 0,25 Фуразолидон 0,02	Витепсол Н-15 Твин-80 Нипагин, нипазол	24	Бактериальные вагиниты
	Сплав ПЭО-400 и ПЭО-1500 Твин-80 Нипагин, нипазол		
Флуконазол 0,15	Витепсол Н-15 Твин-80 Бензалкония хлорид	24	Урогенитальные кандидозы
	Сплав ПЭО-400 и ПЭО-1500 Твин-80 Бензалкония хлорид		
Азитромицин 0,2	Витепсол Н-15 Твин-80 Нипагин, нипазол	24	Бактериальные вагинозы
	Бутирол Эмульгатор Т-2 Нипагин, нипазол		
Клотримазол 0,1 Фурацилин 0,05	Витепсол Н-15	24	Неспецифические вагиниты
	Сплав ПЭО-400 и ПЭО-1500		
	Вагинальная композиция		
Клотримазол 0,1 Цефазолин 0,05	Витепсол Н-15	24	
	Вагинальная композиция	1,5	

ЛИТЕРАТУРА

1. Т.В. Автина, Т.А. Панкрушева, М.В. Покровский. Биофармацевтические аспекты разработки суппозиторий с флуконазолом // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 3(126). С. 12–15.
2. Т.В. Автина, Т.А. Панкрушева, М.В. Покровский. Оценка качества разработанных суппозиторий с флуконазолом // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012. № 10(129). С. 119–122.
3. Патент РФ № 2347568. МПК А61К31/4164, А61К31/546, А61К31/345, А61К9/02, А61J3/08. Вагинальная фармацевтическая композиция и способ ее получения / Л.Н. Ерофеева, Н.Д. Афонина, М.А. Захарова, В.А. Михайлюкова, О.Д. Печенин, Т.В. Куриленко. – № 2007138236; заявл. 15.10.07; опубл. 27.02.09, бюл. № 6. 4 с.
4. А.С. Дзюба, Е.О. Трофимова. Современное состояние и перспективы развития рынка суппозиторий // Фармация. 2014. № 3. С. 27–30.
5. Л.Н. Ерофеева, И.М. Раздорская, М.А. Захарова, В.А. Михайлюкова. Позиционирование новых вагинальных суппозиторий // Фармация. 2012. № 8. С. 17–19.
6. М.А. Захарова, Л.Н. Ерофеева, Н.Д. Афонина, О.Д. Печенин, В.А. Михайлюкова, И.В. Ферাপонтова, Н.А. Зимина. Разработка состава, технологии и изучение вагинальных суппозиторий для лечения неспецифических кольпитов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2009. № 2. С. 134–142.
7. Патент РФ № 2483719. МПК⁷ А61Р29, А61К9/02, А61К47/44, А61К31/472, А61К31/167, А61К31/137. Комбинированное жаропонижающее лекарственное средство в форме ректальных суппозиторий / Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева, А.В. Нестерова [и др.]. – № 2012114536; заявл. 12.04.12; опубл. 10.06.13, бюл. № 16. 4 с.
8. Г.А. Лазарева, Т.А. Панкрушева, Л.Н. Ерофеева, Т.В. Орлова, Н.Д. Афонина, А.В. Нестерова, Н.Д. Огнешникова, О.А. Медведева, О.Д. Печенин, М.С. Чекмарева, Т.В. Автина, Т.А. Бредихина, М.А. Захарова, В.А. Михайлюкова. Технология, контроль качества и применение комбинированных суппозиторий в терапии воспалительных заболеваний различной этиологии. Методические рекомендации. Изд. 2-е, перераб. и доп. – Курск: КГМУ, 2013. 131 с.
9. Т.В. Орлова. Особенности состава и перспективы использования жировых суппозиторных основ в фармацевтической практике // Жизнь без опас-

- ностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2013. Т. VIII. № 3. С. 74–78.
10. Т.В. Орлова. Современные ректальные, вагинальные и уретральные лекарственные формы // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2014. № 1. С. 126–133.
 11. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева. Определение температуры плавления и времени полной деформации суппозитория с нестероидными противовоспалительными средствами // Хим.-фармацевт. журн. 2010. Т. 44. № 7. С. 54–56.
 12. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева, А.В. Нестерова, Н.Д. Огнещикова. Биофармацевтическое исследование суппозитория нестероидных противовоспалительных средств // Хим.-фармацевт. журн. 2010. Т. 44. № 5. С. 33–35.
 13. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева, А.В. Нестерова, Н.Д. Огнещикова. Исследования по разработке комбинированных суппозитория жаропонижающего действия с парацетамолом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2013. № 2. С. 112–116.
 14. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева. Лецитин – активатор высвобождения нестероидных противовоспалительных средств из суппозитория // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2013. Т. VIII. № 1. С. 52–56.
 15. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева, А.В. Нестерова, М.С. Чекмарева. Разработка суппозитория жаропонижающего действия, содержащих аналгин, димедрол и папаверина гидрохлорид // Забайкальский медицинский вестник: электрон. науч. изд. 2013. № 2. С. 90–97.
 16. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева, Е.Б. Артишкова, М.С. Удалова. Влияние способа введения на анальгетическое и жаропонижающее действие препаратов нестероидных противовоспалительных средств // Фармация. 2012. № 5. С. 41–44.
 17. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева. Вспомогательные вещества в технологии суппозитория и научно-методические подходы к их выбору. – Курск: КГМУ, 2013. 160 с.
 18. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева. Выбор суппозиторной основы в технологии суппозитория // Фармация. 2014. № 1. С. 34–38.
 19. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева. Разработка технологии производства суппозитория // Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, Н.Б. Деминой, И.Е. Шохина и др. – М.: Перо, 2015. С. 134–171.
 20. Т.В. Орлова. Исследование суппозитория по тесту «Растворение» // Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. И.Е. Шохина. – М.: Перо, 2015. С. 185–218.
 21. Т.А. Панкрушева, Т.В. Автина, М.В. Покровский, О.А. Медведева. Исследования по разработке суппозитория для лечения вагинального кандидоза // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2010. № 22(93). Вып. 12/2. С. 42–48.
 22. Т.А. Панкрушева, Т.В. Автина, М.В. Покровский, О.А. Медведева. Исследования по разработке вагинальных суппозитория с флуконазолом // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. № 3(8). С. 88–95.
 23. Т.А. Панкрушева, Т.А. Бредихина, О.А. Медведева. Исследования по разработке интравагинальных суппозитория с азитромицином для лечения урогенитальных инфекционных заболеваний // Забайкальский медицинский вестник. 2011. № 2. С. 146–155.
 24. Т.А. Панкрушева, О.О. Курилова, М.В. Покровский. Фармацевтические аспекты разработки суппозитория с анаприлином // Современные проблемы фармацевтической науки и практики: Научные труды НИИ фармации. 1999. Т. 38. Ч. 1. С. 138–141.
 25. Т.А. Панкрушева, С.Н. Зубова, О.А. Медведева, А.В. Нестерова, Ю.А. Козорез. Суппозитории для лечения бактериального вагинита // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004. № 2. С. 249–253.
 26. Т.А. Панкрушева, Е.А. Рудько, А.В. Нестерова, О.А. Медведева, М.С. Чекмарева. Разработка состава, технологии и оценка качества суппозитория с офлоксацином // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2003. № 2. С. 220–224.
 27. Т.А. Панкрушева, Е.А. Рудько, О.А. Медведева, Л.А. Гулина, Е.И. Шашкова, М.С. Чекмарева, В.А. Каурова. Микробиологические аспекты исследования суппозитория с офлоксацином // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004. № 2. С. 254–257.
 28. Патент РФ № 2191001. МПК А61К9/02, А61К31/138, А61Р9/00 Суппозитории для лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Т.А. Панкрушева, О.О. Курилова, М.В. Покровский, Б.В. Кузьмин. – № 2000121414; заявл. 10.08.2000; опубл. 20.10.2002, бюл. № 29.