

УДК 615.4

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИОННАЯ СИСТЕМА КАК ИНСТРУМЕНТ РАЗРАБОТКИ ДИЗАЙНА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Н.Б. Демина^{1*}

Резюме. В статье приведен анализ и систематизация подходов к обоснованию технологии лекарственных форм в зависимости от принадлежности фармацевтической субстанции (ФС) к определенному классу бифармацевтической классификационной системы (БКС). Растворимость и абсорбция, заложенные в основу БКС, являются важнейшими свойствами фармацевтических субстанций и должны служить факторами обоснования рецептур и технологий эффективных и безопасных лекарственных препаратов. В работе приведен обзор современных технологий улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных субстанций, принадлежащих к различным классам БКС. Показано, что при создании лекарственных форм плохо растворимых ФС для повышения их биофармацевтических характеристик целесообразно использовать технологии повышения растворимости, для субстанций III и IV класса – повышения абсорбции. Описаны примеры дизайна лекарственных форм успешных лекарственных препаратов, выпускаемых фармацевтической промышленностью.

Ключевые слова: биофармацевтическая классификационная система, дизайн лекарственной формы, технология лекарственных форм, фармацевтическая разработка.

BIOPHARMACEUTICAL CLASSIFICATION SYSTEM AS A TOOL FOR THE DEVELOPMENT OF DRUG FORMULATIONS AND THEIR DESIGNS

N.B. Demina^{1*}

Abstract. The article analyzes and systematizes approaches to justification of drug formulation technology, depending on the API's biopharmaceutical classification system (BCS). The solubility and absorption inherent to BCS are the most important characteristic of pharmaceutical substances and should be the factor of rational justification of formulations and technologies for safe medicines. Article shows the overview of modern biopharmaceutical technology for improving the characteristics of API, which are belongs to different classes of BCS. Were shown that during the development of dosage forms with poorly soluble APIs is better to use technology solubility enhancement, for substances of IIIrd and IVth classes – needs to increase absorption. Article describes the design of dosage form of successful medicinal products.

Keywords: biopharmaceutical classification system, design of dosage form, technology of dosage forms, pharmaceutical development.

1 – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8

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

* адресат для переписки:
E-mail: diomina.nb@gmail.com
Тел.: 8 (495) 609 14 00

ВВЕДЕНИЕ

За десятилетия биофармацевтических исследований накоплено значительное количество новых знаний, которые сегодня, в XXI веке, успешно применяются в разных направлениях фармацевтической науки и практики. Эти новые знания послужили толчком к развитию индустрии современных вспомогательных веществ, новых поколений лекарственных форм, новых требований к лекарственным препаратам и методам их оценки [1]. Принципы биофармации буквально насквозь пронизывают актуальные в настоящее время документы, например ICH Q8 Pharmaceutical Development (Part I, Part II), отражающий этапы, наполнение, логику и требования к фармацевтической разработке.

Первоначально в фокусе внимания биофармацевтических исследований было определение и изучение влияния на эффективность лекарственных препаратов фармацевтических факторов, таких как путь введения, состав, вид и технология лекарственной формы, физико-химические характеристики лекарственных субстанций; они сегодня хорошо известны [2] и не требуют пояснений. Опираясь на них, ученые выделили основные биофармацевтические свойства фармацевтических субстанций, имеющие значение для создания эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Это растворимость, оптическая изомерия, полиморфизм, кристалличность, размеры частиц, стабильность и ряд других. Все эти свойства для каждой субстанции следует рассматривать во взаимосвязи, одна-

ко признанными лидерами по силе влияния на биодоступность являются растворимость и проницаемость, именно они заложены в основу биофармацевтической классификационной системы.

БКС была предложена профессором Amidon с соавт. в 1995 г. и принята FDA в 2001 г. в качестве рекомендаций для промышленности по разработке теста «Растворение», позднее эту классификацию стали применять для прогнозирования биодоступности субстанции, для обоснования процедуры «биоэвейвер» [3–7]. Однако эти направления не отражают полного значения БКС, сегодня оно гораздо шире.

В настоящее время БКС стала одним из основных векторов в проведении фармацевтической разработки и служит, помимо названных выше, еще и технологическим задачам. Знание принадлежности фармацевтической субстанции к тому или иному классу БКС делает эту классификацию важным инструментом в процедуре обоснования состава, дизайна и технологии лекарственной формы с желаемыми биофармацевтическими характеристиками, к которым в первую очередь относится профиль высвобождения.

Изучая и обобщая опыт технологических исследований последних десятилетий, технологическое значение БКС можно представить следующим образом.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ I КЛАССА

С высокой растворимостью и высокой проницаемостью, быстро высвобождаются из лекарственной формы и абсорбируются. При введении таких лекарственных средств вероятность достижения пиковых концентраций в биожидкостях, превышающих терапевтические и отвечающих за наличие побочных эффектов, высока. Поэтому лекарственная форма, призванная обеспечивать терапевтическую эффективность и безопасность препарата, должна демонстрировать сглаженный, пролонгированный профиль высвобождения. В первую очередь при разработке лекарственной формы для этих субстанций целесообразно применение технологий, обеспечивающих замедление высвобождения.

Примерами таких технологий могут служить следующие.

- *Переведение субстанции из аморфного состояния в кристаллическое.*
- *Создание суспензий в случае жидких лекарственных форм.*

Получение соединений включения, например с циклодекстринами, которые в жидкой среде будут постепенно диссоциировать на индивидуальные молекулы, существенно замедляя растворение легко-

растворимой субстанции [8]. В настоящее время разработаны способы получения соединений включения, некоторые имеют промышленное значение. Например, по этой технологии получают препараты в форме лиофилизатов для приготовления инфузий: «Эдекс» (Schwarz Pharma AG, Германия) и «Вазапостан» (BAYER SCHERING PHARMA AG, Германия) (МНН: альпростадил), «Вифенд» (PFIZER PGM, Франция) (МНН: вориконазол), «Кипролис» (Amgen Europe B.V., Нидерланды) (МНН: карфилзомиб) [9–12] и ряд других. Однако, как и многие другие технологии, эта имеет ограничения [8, 13].

Параметры молекулы-гостя ограничены размерами полости циклодекстрина, которые хорошо известны: так, молекулярная масса фармацевтической субстанции должна составлять от 100 до 400. Нецелесообразно применение субстанций с высокой дозой. Следует учесть, что дозировка субстанции в лекарственной форме существенно возрастет из-за применения олигомерного носителя, например молекулярная масса γ -циклодекстрина превышает 1000 Да (1297,14). В случае жидких лекарственных форм из-за низкой растворимости самих циклодекстринов зачастую фармацевтическая субстанция не может быть введена в лекарственную форму в нужной концентрации. Из-за нефротоксичности кристаллических циклодекстринов, не подвергающихся метаболизму, у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек может наблюдаться кумуляция носителя. Циклодекстрины и их производные являются главным образом кристаллическими твердыми продуктами, и, несмотря на образование водорастворимых комплексов, возможно их концентрирование в почечной ткани, сопровождающееся образованием кристалла, вызывающего некротическое повреждение клеток [10].

В связи с этим в последние годы в распоряжении технологов появились модифицированные путем гидроксиалкилирования, алкилирования и сульфоалкилирования циклодекстрины, обладающие лучшей растворимостью по сравнению с нативными. Например, растворимость гидроксипропил-бета-циклодекстрина составляет 65% при 25 °С. Они безопасны и рекомендуются для перорального, офтальмологического, парентерального и местного применения [5].

- *Получение матричных лекарственных форм:* таблеток, гранул, пеллет, гелей. Основным фактором успешной разработки лекарственного препарата с матричной структурой является соответствие вида и количества матрицеобразующего ингредиента растворимости и абсорбции фармацевтической субстанции. В определенных пределах варьирование профиля высвобождения возможно с помощью технологических факторов, таких как вспомогательные веще-

ства, способ введения полимера в лекарственную форму, давление прессования, размеры частиц полимера, размеры лекарственной формы и другие [14].

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ II КЛАССА

Несмотря на высокую проницаемость, характеризуются низкой растворимостью, которая является для них основным фактором, лимитирующим всасывание [3–7]. Вследствие этого субстанции 2 класса могут демонстрировать недостаточную биодоступность, для улучшения терапевтической эффективности таких субстанций разработаны разнообразные технологии повышения как растворимости, так и скорости растворения.

- *Микронизация* с целью получения частиц микронных и субмикронных размеров, проводится с помощью лиофильной сушки, сушки распылением, технологий, основанных на применении сверхкритических флюидов. Последние позволяют получить продукт с заданным распределением частиц по размерам, определенной формы, кристалличности, морфологией поверхности [15, 16].

Влияние микронизации наглядно демонстрируют лекарственные формы глибенкламида – одного из самых популярных, изученных и надежных сахароснижающих лекарственных средств. Традиционные лекарственные формы глибенкламида вызывают медленное и постепенно нарастающее наступление сахароснижающего эффекта, связанное с низкой биодоступностью, которая в обычных таблетках по 5 мг составляет 29–69%. Биодоступность микронизированной формы приближается к 100%. Широко известный препарат «Манинил» («Берлин Хеми АГ»/«Менарини Групп») содержит глибенкламид в микронизированной форме, полное высвобождение действующего вещества происходит в течение 5 мин после растворения таблетки, а терапевтическая концентрация в крови достигается в течение 15–30 мин. Благодаря высокой биодоступности суточную дозу «Манинила» можно уменьшить на 30–40% по сравнению с приемом обычных таблеток глибенкламида [17]!

- *Аморфизация частиц субстанции.*
- *Получение сокристаллов.* Это направление модификации фармацевтических субстанций в настоящее время активно развивается за рубежом. В 2013 г. FDA издала регуляторный документ, содержащий дефиниции термина, согласно которым к сокристаллам относятся кристаллы, имеющие в узлах кристаллической решетки молекулы двух и более веществ. Как правило, это молекулы

фармацевтической субстанции и вспомогательного вещества / вспомогательных веществ. Расположение молекул строго определено, они находятся в стехиометрическом соотношении, однако к сокристаллам не относят сольваты и соли. Индивидуальные компоненты сокристаллов при комнатной температуре твердые. Сокристаллы образуются за счет водородных, вандерваальсовых и π-связей (за счет перекрывания р-атомных орбиталей), но не за счет ионных сил. В результате фармакологическое действие субстанции в сокристалле не меняется, а меняются растворимость, скорость растворения, гигроскопичность, стабильность, плотность; сокристаллы подвержены полиморфизму. Получают сокристаллы медленной кристаллизацией из раствора при испарении растворителя, сублимацией, совместным плавлением и другими технологическими методами [18–21].

- *Получение твердых дисперсий*, представляющих собой двух- или многокомпонентные системы, включающие лекарственное вещество и носитель, содержащие высокодиспергированную твердую фазу лекарственного вещества или его твердые растворы в матрице носителя с возможным частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя описано в работах [22–24].
- *Солюбилизация*, как самый простой в технологическом плане способ повышения растворимости веществ, не требующий специальной технологической переработки субстанции, основанный на том, что в состав лекарственной формы вводят солюбилизирующие агенты, образующие водорастворимые структуры с лекарственными веществами. Обычно осуществляется с помощью ПАВ, имеющих ГЛБ выше 15: твин-80, ПЭГ, ПЭО, ПВП, полуксамеры, кремофоры. С помощью солюбилизации растворимость фармацевтической субстанции может быть повышена на 20–50%. Так, например, согласно [25] добавление полуксамера 188 увеличило высвобождение ибупрофена из капсул через 60 мин с 45% приблизительно до 100%. В последние годы в качестве солюбилизатора успешно исследуется Soluplus®, представляющий собой матричный полимер, состоящий из полиэтиленгликоля-6000, винилкапролактама и винилацетата. Этот полимер разработан для солюбилизации плохо растворимых фармацевтических субстанций и подходит для экструзии горячего расплава. Однако его можно успешно применять в обычных процессах с целью использования его солюбилизационных свойств [26–28].

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ III КЛАССА

Эти субстанции имеют высокую растворимость и низкую проницаемость, которая для них является регулирующим фактором биодоступности [3]. В состав таких лекарственных препаратов целесообразно включение *вспомогательных веществ*, способных повысить абсорбцию, например ПАВ. Повысить поступление лекарственного средства в организм можно ее включением в **системы доставки лекарств**, способные проникать через биомембраны, например в липосомы [29], мицеллы и другие структуры.

- С целью повышения абсорбции разрабатываются мукоадгезивные лекарственные формы, основной концепцией создания которых является тезис о том, что длительная экспозиция лекарственной формы на слизистой, которая рассматривается в качестве барьера абсорбции, способствует полному высвобождению лекарственного средства [30]. Биоадгезивные вспомогательные вещества – обычно набухающие гидрофильные полимеры, которые, как утверждают, взаимодействуют с гликопротеинами в слое слизи путем проникновения повисших концов цепи полимера в слой слизи, электростатических взаимодействий, взаимодействий функциональных групп. К биоадгезивным полимерам относят: натрийкарбоксиметилцеллюлозу, карбопол 934Р, ГПМЦ, сополимеры винилпирролидона и винилацетата, полиметилметакрилата, альгинат натрия, желатин, пектин, хитозан и др.

Для субстанций с низкой проницаемостью в ряде случаев предпочтительно применение мелких лекарственных форм, например вместо таблеток – pellets или микрокапсул, которые имеют большую удельную поверхность, и в случае если они выполнены из мукоадгезивных материалов, контакт со слизистой им будет обеспечен, а следовательно, возможно и повышение абсорбции из такой лекарственной формы.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ IV КЛАССА

Данные субстанции с низкой растворимостью и низкой проницаемостью, с одной стороны, представляют проблемы из-за низкой биодоступности при пероральном пути введения, но с другой – чрезвычайно актуальны для медикаментозной терапии из-за высокой эффективности. Из всех лекарственных средств, существующих сегодня на рынке, 30% относятся ко II классу БКС и 10% – к IV классу. Среди новых разработок доля таких субстанций IV класса еще больше – до 20% [31].

Для повышения биодоступности субстанций с низкими параметрами растворимости и проницаемости целесообразно применение любых технологий, направленных на повышение биодоступности и терапевтической эффективности. Наглядным примером может служить препарат Калетра Meltrex®, содержащий ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека лопинавир и ритонавир, относящиеся к IV классу БКС. Биодоступность таблетированной формы, полученной по стандартной технологии, составляла 10%, препарат давал целый букет побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и других систем организма. С целью повышения биодоступности разработаны мягкие капсулы, в которых активная субстанция находится в гидрофобном растворе, как правило, невысокой концентрации. Мягкие капсулы Калетра® необходимо принимать по 6 единиц лекарственной формы в день и хранить в холодильнике, что не совсем удобно ни для потребителя, ни для логистики. Попытка увеличения количеств действующих веществ в растворе оказалась безуспешной: при хранении происходила рекристаллизация. Наиболее успешным оказался препарат Калетра Meltrex®, представляющий собой таблетированный экструдат, полученный экструзией расплава, позволившей решить проблему чрезвычайно низкой растворимости и абсорбции лопинавира и ритонавира, существенно повысив их биодоступность и снизив частоту побочных эффектов. В качестве основного носителя фармацевтической субстанции использован полимер коповидон (сополимер винилпирролидона и винилацетата 3:2), в лекарственной форме его содержание составляет 65–75 %. Для снижения температуры стеклования и повышения высвобождения в состав лекарственного препарата введено ПАВ – сорбитана монолаурат. Следует отметить, что температура стеклования композиции ниже, чем у многих полимеров, и выше комнатной температуры, в результате субстанции остаются активными и лекарственная форма стабильна при комнатной температуре. Биодоступность препарата на 18% выше биодоступности капсулированной формы, а частота проявления побочных эффектов снизилась: у 78% пациентов пропала диарея или другие проблемы с желудочно-кишечным трактом, появление тошноты снизилось с 27% до 5% [32–34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевым моментом успешной разработки лекарственного препарата, обоснования оптимальной лекарственной формы, способной раскрыть в полной мере фармакологическое действие препарата, является научное обоснование использованных материалов и технологий, соответствующих растворимости и абсорбции лекарственного вещества, в целях обеспечения желаемого профиля его высвобождения. БКС, основанная на важнейших свойствах фармацевтических

субстанций – растворимости и абсорбции, является инструментом для обоснования дизайна и технологии лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Н.Б. Демина. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 1(2). С. 8–13.
- Антонина Ивановна Тенцова: эпоха в фармации / Под ред. Н.Д. Бунятян, Н.Б. Деминой, Г.С. Киселевой, И.И. Краснюка, И.А. Самылиной, И.П. Рудаковой, С.Н. Егоровой. – М.: ГБОУ ВПО ПМГМУ. 2014. 152 с.
- Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms / MD: U.S. Department of Health and Human Services. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Rockville. 1997.
- Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. И.Е. Шохина. – М.: Перо. 2015. 320 с.; ил. С. 37–40.
- Г.В. Раменская, А.Ю. Савченко, И.Е. Шохин, М.А. Котлова, Ю.И. Кулинич, Г.Ф. Василенко, В.Г. Кулес. Биофармацевтическая классификационная система жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств // Фармация. 2011. № 5. С. 3–11.
- А.А. Свистунов, Г.В. Раменская, И.Е. Шохин. Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2011. № 11. С. 79.
- И.Е. Шохин, Ю.И. Кулинич, Г.В. Раменская, В.Г. Кулес. Важнейшие биофармацевтические свойства лекарственных веществ на стадии абсорбции в ЖКТ (обзор) / Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45. № 7.
- Э. Блуэ. Нативные и модифицированные циклодекстрины KLEPTOSE®: многофункциональные вспомогательные вещества для молекулярной инкапсуляции // Фармацевтическая отрасль. 2011. № 6(29). С. 42–45.
- Фармацевтический индекс РФ. Вазарпростан. URL: <http://www.pharmindex.ru/vazaprostan.html> (дата обращения 19.01.17).
- Вифенд // Видаль. Справочник лекарственных средств. URL: https://www.vidal.ru/drugs/vfend__3232. (дата обращения 19.01.17).
- PHARMA + Справочник лекарств. Эдекс. URL: <http://pharma-com.ru/edeks-edex-instruktsiya-po-primeneniyu-protivopokazaniya-i-sostav/> (дата обращения 19.01.17).
- Кипролис // Лекарственный справочник ГЭОТАР. URL: <http://www.lsgteotar.ru/kiprolis-4074.html#pokazaniya> (дата обращения 19.01.17).
- Патент RU2113442C1 / Ж. Стелла Валентино, Р. Раевски. – Опубл. 20.06.98. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2113442C1/ru> (дата обращения 19.01.17).
- Н.Б. Демина. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. № 7. С. 74–80.
- Д.Ю. Залепугин, Н.А. Тилькунова, И.В. Чернышова. Использование сверхкритических флюидов для получения нано- и микроформ фармацевтических субстанций // СКФ: Теория и Практика. 2008. Т. 3. № 1. С. 5–23.
- В.Н. Баграташвили, А.М. Егоров, Л.И. Кротова, А.В. Миронов, В.Я. Панченко, О.О. Паренаго, В.К. Попов, И.А. Ревельский, П.С. Тимашев, С.И. Цыпина. СКФ-микронизация фармацевтической субстанции ризперидон // СКФ: Теория и Практика. 2011. Т. 6. № 4. С. 88–101.
- В.И. Панькив. Место глуконкламида в диалектике современной сахароснижающей терапии с позиций безопасности и кардиопротекции // Международный эндокринологический журнал. 2013. № 2(50). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35706> (дата обращения 19.01.17).
- Guidance for Industry. Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). April 2013. CMC.
- B.S. Sekhon. Pharmaceutical co-crystals – a review // ARS Pharmaceutica. 2009. V. 50 № 2. P. 99–117.
- S. Mirza, I. Miroshnyk, J. Heinämäki, O. Antikainen, J. Rantanen, P. Vuorela, H. Vuorela, J. Yliruusi. Crystal Morphology Engineering of Pharmaceutical Solids: Tableting Performance Enhancement // AAPS PharmSciTech. 2009. V. 10(1). P. 113–119. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663677/> (дата обращения 19.01.17).
- Е.А. Лосев. Исследование кристаллических фаз, образующихся в системах «глицин – карбоновая кислота» и «серин – карбоновая кислота»: дисс. ... к.х.н. – Новосибирск. 2014. 116 с.
- И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Л.В. Овсянникова, В.В. Грих, Т.М. Алленова, Е.Б. Одинцова. Перспективы применения твердых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации // Фармация. 2016. № 6. С. 7–11.
- I.I. Krasnyuk, L.V. Ovsyannikova, O.I. Nikulina, A.V. Belyatskaya, Y.Y. Kharitonov, V.V. Grikh, L.A. Korol', Y.A. Obidchenko, A.N. Vorob'ev. Solubility of Diclofenac Acid Form from Solid Dispersions // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2015. V. 48. № 11. P. 733–737.
- А.А. Теслев. К вопросу применения твердых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств // Фармацевтические технологии и упаковка. 2014. 32. С. 18–21.
- Kolliphor P 188 micro, Kolliphor P 407 micro. Technical information. BASF. May 2013.
- С.А. Золотов, Н.Б. Демина, Г.Ф. Василенко, М.С. Демин. Перспективы разработки инновационной лекарственной формы даруновира этанола-та // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 4(17). С. 40–44.
- Н.Б. Демина А. Надер, М.Н. Анурова, В.В. Смирнов, А.И. Бардаков, И.И. Краснюк. Высвобождение биологически активных соединений экстракта имбиря из капсул // Фармация. 2016. Т. 65. № 4. С. 42–44.
- Soluplus®. Technical information. BASF. May 2010.
- Е.В. Санарова, А.В. Ланцова, Н.А. Оборова. Липосомальные системы доставки лекарственных веществ: свойства и технологические особенности получения // Биофармацевтический журнал. 2014. Т. 6. № 4. С. 3–13.
- 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. С. 66–82.
- Таблетка вместо инъекции / Корпорация «Эвоник», Германия // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 4(5). С. 156–160.
- I. Ofotokun, S.K. Chuck, B. Schmotzer, K.L. O'Neil. Formulation preference, tolerability and quality of life assessment following a switch from lopinavir/ritonavir soft gel capsule to tablet in human immunodeficiency virus-infected patients // AIDS Research and Therapy 2009. № 6(1). P. 29.
- S. Schrader, S.K. Chuck, L.W. Rahn, P. Parekh, K.G. Emrich. Significant improvements in self-reported gastrointestinal tolerability, quality of life, patient satisfaction, and adherence with lopinavir/ritonavir tablet formulation compared with soft gel capsules // AIDS Res Ther. 2008. № 5. P. 21.
- А.В. Старыгин, О.А. Козырев, Б.Е. Толкачев. Meltrex – инновационная технология производства новой лекарственной формы препарата для антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции // Инфекционные болезни. Новости. Лечение. Обучение. 2014. № 2. С. 107–111.