
ЛЕКЦИЯ

УДК 615.014

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ, ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Л. М. Ганичева, Г. П. Вдовина

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра управления и экономики фармации,
Пермская государственная медицинская академия*

В лекции рассмотрены современные аспекты биофармации в процессе разработки, производства и применения лекарственных препаратов. На конкретных примерах показано влияние основных биофармацевтических факторов на качество и эффективность лекарственных препаратов в традиционных и современных лекарственных формах.

Ключевые слова: лекарственные препараты, биофармация, фармацевтические факторы.

BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT, PRODUCTION AND ADMINISTRATION OF MEDICINES

L. M. Ganicheva, G. P. Vdovina

The paper considers modern aspects of biopharmacy in the process of development, manufacture and administration of medicines. The effect of major biopharmaceutical factors on the quality and efficiency of medicines in traditional and modern medicinal forms is shown on specific examples.

Key words: medicines, biopharmacy, biopharmaceutical factors.

В комплексе фармацевтических дисциплин *биофармация* занимает особое место. Это обусловлено тем, что факты, полученные в биофармацевтических лабораториях, важны не только своей новизной, но и значительностью для теории и практики современной фармации и медицины.

Существовавшее до середины XX века товароведческое направление фармации игнорировало медицинскую значимость фармацевтических процессов. Необходимо отметить, что еще задолго до становления биофармации многие отечественные исследователи, такие как: Гороховцев (1877); Манассеин (1878); Заседский (1880); Бенезе (1895); Шацкий (1900); и другие, указывали на то, что действие биологически активной субстанции лекарства опосредовано разнообразными физическими, химическими и физиологическими факторами — это те идеи, которые составляют в настоящее время краеугольный камень биофармацевтической науки. Однако специальные экспериментальные или клинические исследования в этой области не проводились. Товароведческие принципы в фармации, оставаясь господствующими на протяжении многих веков, явились основной причиной непонимания реальной биологической функции фармацевтических факторов. До 50-х годов XX века критериями оценки качества лекарств оставались чисто товароведческие по-

казатели — твердость, плавкость, растворимость и содержание в лекарствах действующих веществ. Впервые на рубеже 50—60-х годов исследователи, применив специальные точные и современные методы, получили экспериментальные данные, характеризующие биологическую роль фармацевтических факторов. Уже не лекарственное вещество, а само лекарство как химическая система стало считаться ответственным за терапевтический эффект. Общая концепция биофармации впервые изложена в трудах Y. Zevy и Y. Wagner, 1961 (США):

– Лекарственное средство всей совокупностью свойств воздействует на определенные процессы в организме.

– Лекарство — это сложная физико-химическая система, представляющая собой совокупность лекарственных веществ и фармацевтических факторов. Новому научному направлению было присвоено название биофармации и ее предметом в первую очередь стало именно исследование биологической значимости фармацевтических факторов, выяснение их влияний на процессы абсорбции лекарственных веществ (Wagner, 1971).

Не занимаясь установлением точки приложения и механизмом действия лекарственных веществ, биофармация ищет способы, благодаря которым с помощью фармацевтических факторов можно было бы *усилить те-*

рапевтическую активность препаратов и снизить их побочное действие. В качестве критериев оценки качества лекарства биофармация предлагает новые тесты: скорость высвобождения (из лекарственной формы), скорость растворения, оценку биологической доступности и т. д., основой которых является достоверное определение кинетики растворения *in vitro* и определение уровня концентрации препарата в биологических жидкостях *in vivo*.

Современная теория утверждает, а практика подтверждает, что в каждом случае разработки и производства лекарств должны быть подобраны специфические переменные факторы (вспомогательные вещества, технология производства, лекарственная форма и т. д.) с учетом всестороннего влияния их на активность и побочные действия данного препарата. Выбрать оптимальные фармацевтические факторы для придания лекарственному препарату наиболее рациональных свойств — основная задача биофармации.

Биофармацевтические исследования направлены на изучение взаимоотношения лекарства как химической системы и макроорганизма как биологической системы. Целью этих исследований является поиск путей усиления терапевтической активности препаратов и ослабления их побочного действия с учетом фармацевтических факторов.

Термин «фармацевтические факторы» получил широкое применение, когда были подтверждены в клинике экспериментальные данные о существенной зависимости эффективности ЛП от методов их получения. Однако понятие «фармацевтические факторы» в современной научной литературе не распространяется буквально на все процессы, протекающие при получении лекарств, но только на те из них, для которых уже бесспорно установлено их влияние на терапевтическую активность лекарственного препарата. Из этого следует признание биологической, медицинской значимости за всеми процессами изготовления и назначения лекарств, начиная от его синтеза, выбора того или иного химического варианта (соль, эфир и т. д.), использования соответствующей полиморфной формы и кончая выбором лекарственной формы и путей введения. Тщательное изучение процессов всасывания и биотрансформации препаратов, проводимое во многих странах, показало, что на их интенсивность особое внимание оказывают:

- физико-химические свойства лекарственных субстанций;
- природа используемых вспомогательных веществ;
- технологические операции при получении лекарства;
- вид лекарственной формы.

В научной литературе эти группы факторов известны под термином «фармацевтические факторы». Данные группы факторов имеют существенное значение, прежде всего, при разработке лекарственных препаратов как на основе новых лекарственных субстанций, так и в процессе совершенствования технологии уже известных в медицинской практике препаратов.

Физико-химические свойства лекарственной субстанции: наличие стереоизомеров и полиморфных модификаций, степень измельчения лекарственной субстанции, растворимость.

Полиморфизм. Этим термином принято определять способность вещества существовать в нескольких кристаллических формах с различными физико-химическими свойствами, но имеющими одинаковый состав химических элементов. Каждая из этих форм (полиморфных модификаций) устойчива при определенных внешних условиях (температуре, давлении, влажности, pH среды и др.). Исследование полиморфизма лекарственных веществ началось в конце 30-х годов прошлого столетия. В настоящее время полиморфные модификации выявлены более чем у 70 % лекарственных веществ из разных фармакологических групп препаратов. Их образование обычно происходит при замене растворителей, изменении параметров сушки, давления прессования, изменении pH в жидких средах. Полиморфные изменения лекарственных веществ часто становятся причиной изменения растворимости, быстрой инактивации препаратов, изменения их биодоступности и токсикологических характеристик. Изготовление лекарственных препаратов без учета полиморфных модификаций субстанции является одной из причин терапевтической неэквивалентности препаратов от разных производителей. Учитывая важное значение данного факта, в ряде стран национальная фармакопея (в т. ч. Европейская, Японская) содержит общие фармакопейные статьи о полиморфизме.

Более детальное изучение препаратов, получаемых синтетическим путем, показало, что в большинстве случаев продуктами синтеза являются рацемические смеси изомеров, имеющих разную пространственную конфигурацию и разное число плоскостей симметрии. Молекулы и соединения, структуры которых проявляют зеркальную изомерию, химики называют хиральными (от греч. *Cheir* — рука) (рис. 1).



Рис. 1. Примеры зеркальной изомерии (хиральности) химических структур веществ

Соотношение рацемических форм в продукте может быть изменено в случае специального создания определенных внешних условий, однако это довольно сложный и дорогостоящий процесс. Однако степень значимости данного явления трудно переоценить, так как в ряде случаев пространственные изомеры обладают резко отличающимися свойствами (табл. 1).

Таблица 1

Примеры разного действия изомерных форм лекарственных веществ

Вещество	Действие в организме
Ибупрофен	S(+) анальгетик, в 2 раза активнее рацемата R(-) не активен в болевой модели, переходит в S
Зопиклон	S(+) форма в 50 раз большее сродство к бензодиазепиновым рецепторам, чем R(-) форма
Офлоксацин	S(+) в зависимости от степени инфицирования в 8—128 раз сильнее замедляет рост бактерий, чем R(-) форма
Хлорамфеникол	S(+) форма не активен R(-) антибактериальное действие
Гексобарбитал	S(+) форма вызывает короткий сон 12 минут R(-) отсутствие сна при дозе более 25 мг/кг
Талидомид	S(+) форма тератогенное действие R(-) форма стимулирует сон

Причиной таких различий может быть стереоспецифичность — взаимодействие определенным образом ориентированных в пространстве молекул вещества с рецепторами, ответственными за проявление фармакологических эффектов препаратов (рис. 2).

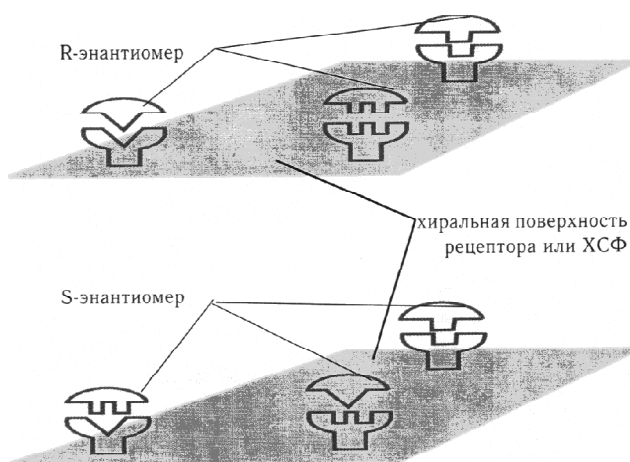


Рис. 2. Схема взаимодействия между рецепторами и лекарственными веществами (или между хиральными стационарными фазами) и рацемическими образцами

Существует большое число лекарственных препаратов, для которых разделение рацемических смесей имеет принципиальное значение. К ним относятся

бета-блокаторы (атенолол), блокаторы кальциевых каналов (верапамил), вещества, действующие на центральную нервную систему (ЦНС) (кетамин), антигистаминные препараты. Вместе с тем, в ряде случаев рацемические смеси являются высокоэффективными препаратами, имеют низкую токсичность и высокую стабильность при хранении.

Степень измельчения. С уменьшением размера частиц резко возрастает поверхностная энергия измельченного вещества. При оптимально тонкой степени измельчения — вещества лучше растворяются. Скорость и полнота всасывания, его концентрация и время пребывания в организме в значительной степени зависят от размера частиц, например:

– При уменьшении размеров частиц ацетилсалициловой кислоты в 30 раз, по сравнению с обычно используемой в аптечной практике, терапевтическая активность препарата повышается в 2 раза.

– Микронизация частичек гризеофульфина до размеров менее 5 мкм повышает его эффективность более, чем в 2 раза. Подобное явление наблюдается при микронизации и других препаратов, таких как сульфаниламиды, левомецетин, тетрациклин и другие.

Растворимость лекарственных субстанций имеет существенное значение при оценке качества лекарств. Обычно более растворимые вещества быстрее высвобождаются из лекарственных форм, легче диффундируют к месту всасывания, быстрее проявляют лечебное действие. В то же время для пролонгированного действия более пригодны трудно растворимые лекарственные субстанции. Эта характеристика может варьировать, например, растворимость в воде субстанции ибупрофена зависит от условий кристаллизации.

Роль вспомогательных веществ в составе лекарственных препаратов. В современных лекарствах используется около 200 наименований веществ, составляющих группу вспомогательных, причем наблюдается тенденция к его постоянному увеличению. Термин «вспомогательные вещества» включает огромную группу природных и синтетических материалов, использование которых в фармацевтической практике основывается на 2 предпосылках: 1 — индифферентности в отношении макроорганизма и действующих ингредиентов, 2 — формообразующей способности. Формообразующая способность вспомогательных веществ была основным критерием при выборе технологического режима получения лекарств и определялась степенью простоты и товароведческой качественности превращения лекарственного вещества в лекарство. Отсюда вспомогательные вещества не являлись специальным предметом изучения; исследование свойств и назначение проводились только в отношении той или иной лекарственной формы. С биофармацевтической точки зрения, вспомогательные вещества являлись неотъемлемыми компонентами лекарств как сложных физико-химических систем, так как несут определенную и часто весьма значительную ответственность за терапевтический

эффект лекарств. Эта ответственность проявляется не только в поддержании стабильности действующих ингредиентов лекарств, но и, преимущественно, в изменении процесса всасывания активных субстанций, характера их распределения в организме и элиминации, конечным итогом которых и является изменение терапевтической активности препарата. Данное положение наглядно может быть проиллюстрировано на следующих примерах:

– При использовании парафина, холестерина и других гидрофобизирующих вспомогательных веществ в таблетках, включающих кортикостероиды, резко падает скорость всасывания гормонов. Последние в значительной степени концентрируются в эпителии слизистых, сенсibiliзируя их. В связи с этим происходит накопление препаратов и повышается возможность поражения кишечника стероидами.

– Лактоза, как вспомогательное вещество, ускоряет абсорбцию тестостерона, замедляет всасывание фенацетина, некоторых сульфаниламидов, фенобарбитала. В результате этого наблюдается значительное снижение терапевтического действия.

– Терапевтическая активность салицилата натрия и парааминосалициловой кислоты снижается при их совместном назначении с такими вспомогательными веществами, как крахмал, этилцеллюлоза.

– Эффективность тетрациклина уменьшается в присутствии солей кальция и магния, а также стеаратов кальция, магния, талька, которые часто используются как скользящие вещества в составе таблеток.

– Введение сахарной пудры положительно влияет на скорость растворения субстанции метронидазола, добавление лактозы увеличивает полноту высвобождения аскорбиновой кислоты из гранулированной лекарственной формы.

– Введение пектина позволяет снизить острую токсичность (в том числе гепатотоксичность) изониазида.

Все это требует тщательного изучения вопросов, возникающих при выборе вспомогательных веществ в фармацевтической технологии и только такие вспомогательные вещества, которые оптимально раскрывают все фармакологические свойства препарата, могут быть применены в сочетании с ним — таково непреложное правило биофармацевтического поиска в данном аспекте.

Помимо вспомогательных веществ, биодоступность и терапевтическую эффективность лекарств определяют **технологические процессы получения лекарственных препаратов.**

Исследования в этом плане сосредоточены на сравнительном изучении технологических процессов и производственных факторов в целях выбора наиболее оптимальных (с точки зрения терапевтической эффективности), например:

– Величина давления и скорость при прессовании таблеток вызывает изменение времени распадаемости таблеток, влияет на скорость растворе-

ния действующих веществ (а следовательно, и их всасывание).

– Гранулирование (особенно влажное) может обусловить замедление всасывания препаратов.

– Состав и способ покрытия таблеток определяют место их растворения в желудочно-кишечном тракте и скорость высвобождения из лекарственной формы.

– В производстве инъекционных растворов важными являются условия перемешивания, материалы, из которых изготовлены емкости, режим стерилизации.

– Условия гранулирования могут существенно изменить стабильность препарата: например, гранулят жаропонижающего препарата «Антигрипп», полученный в лопастном смесителе, теряет качество в 6 раз быстрее, в сравнении с образцами, приготовленными грануляцией в псевдооживленном слое. Распадаемость и биологическая активность таблеток саламида находится в зависимости от условий сушки: в данном случае предпочтительнее лиофильная сушка гранулята.

– Получение таблеток дибазола методом прямого прессования субстанции дибазола в смеси со вспомогательными веществами: лактозой, микрокристаллической целлюлозой, аэросилом, крахмалом и кальция стеаратом позволяет получить таблетки с более быстрым и полным высвобождением дибазола.

Роль лекарственной формы. В связи с развитием аналитических методов контроля лекарств и особенно с прогрессом в области определения препаратов в биологических жидкостях были получены данные, указывающие на зависимость скорости всасывания лекарственных субстанций, их концентрации в биологических жидкостях, характера распределения в тканях и органах, а также биотрансформации от вида лекарственной формы. Это влияние формы настолько значительно, что биофармация поддерживает необходимость его определения в каждом конкретном случае. В современных условиях к лекарственным препаратам и их лекарственным формам, как носителям лекарственных средств, предъявляются высокие требования. Прежде всего, лекарственная форма должна соответствовать задачам лечебного процесса, обеспечивать доставку лекарственных средств к заданному органу или тканям, необходимую степень и скорость высвобождения лекарственного вещества, а также, при необходимости, продолжительное действие лекарственного средства. С товароведческих позиций, лекарственная форма должна обладать высокой стабильностью, как в физико-химическом, так и микробиологическом плане. Кроме того, в современных условиях лекарственных препараты должны быть высоко технологичными, а также иметь доступные цены для потребителя, обладать достаточной комфортностью и экономичностью в применении.

Далеко не все известные в медицинской практике лекарственные препараты отвечают перечисленным требованиям, что приводит к необходимости их совершенствования или, в крайнем случае, постепенного отказа от их использования. Так, в XI Фармакопею СССР

не вошла общая фармакопейная статья на драже, как форму, не отвечающую современным требованиям, трудоемкую в производстве, не обеспечивающую высокую степень точности дозирования и т. д. В производстве таблеток дражерочное покрытие и покрытие методом двойного прессования постепенно вытесняется более современным пленочным покрытием, а применение органических растворителей при этом способе уступает место более экологичным и безопасным водным композициям. Среди энтеральных лекарственных форм для применения перорально, ректально, а также на слизистую оболочку полости рта, предпочтение отдается дозированным твердым (таблетки, капсулы) лекарственным формам, как более стабильным, портативным, имеющим высокую точность дозирования, более удобным в применении.

При создании лекарственных форм с модифицированным высвобождением на основе пеллет применяются разные технологические подходы: прямая пеллетизация (для гомогенных) или наслоение на ядро (для гетерогенных) пеллет. При этом в зависимости от гидрофильно-липофильных свойств лекарственной субстанции используются разные виды оборудования, виды и количества вспомогательных ингредиентов. В результате могут быть получены лекарственные препараты, обладающие ускоренным, контролируемым или пролонгированным высвобождением.

В медицинскую практику активно внедряются современные лекарственные препараты на основе липосом, обладающих уникальными свойствами доставлять лекарственные вещества в клетки-мишени и, кроме того, репарировать клеточные мембраны. Широкий ассортимент синтетических вспомогательных веществ и новых технологий, применяемых для получения липосом, позволяет получить лекарственные препараты с различными характеристиками пролонгирования: от нескольких часов до месяцев. Это определяется природой и количеством полимера, его молекулярной массой, соотношением компонентов, способом получения микрочастиц.

Рассмотренные примеры позволяют сделать заключение о том, что качество лекарственных препаратов, их биодоступность зависит от целого ряда фармацевтических факторов, таких как: влажность, сыпучесть, насыпная масса, степень дисперсности порошков и гранулятов, а также производственных условий и вида лекарственной формы. Оптимизируя составы, технологию, аппаратное оформление процесса, а также определяя рациональную лекарственную форму, можно существенно повлиять на успех медикаментозной терапии.

В процессе **разработки технологии** лекарственных препаратов сформировался определенный алгоритм взаимосвязанных этапов, позволяющих с высокой степенью вероятности получить высокоэффективные препараты. На первых этапах разработки предполагается изучение физико-химических, структурно-механических и технологических свойств лекарственных субстанций, а также влияния физико-химических факторов (темпе-

ратуры, pH среды растворения, формы и размеров частиц кристаллической или аморфной структуры, растворимости и других) на сохранение их свойств, обеспечивающих выявленную фармакологическую активность субстанции. Важным моментом данного исследования является принятие решение о выборе возможных лекарственных форм и формообразующих компонентов.

На следующем этапе производится конструирование опытных композиций, определение оптимального состава и количества вспомогательных веществ, позволяющих получить технологически качественные лекарственные формы с точки зрения их соответствия фармакопейным требованиям. Кроме этого проводится исследование влияния технологических факторов на качество препарата. Критериями оценки на данном этапе являются технологические характеристики лекарственной формы. Результатом исследований на данном этапе может быть несколько вариантов композиций, включающих различные по качеству и количеству вспомогательные вещества, и несколько вариантов технологии с разными условиями сушки, прессования, фильтрации, смешивания и т. д.

Полученные модельные композиции, отвечающие фармакопейным требованиям, далее необходимо изучить с точки зрения биофармации, подтверждая их фармакологическую эффективность в лабораторных условиях методами *in vitro* и *in vivo*. Критериями оценки на данном этапе являются скорость растворения, выявления степени и скорости проявления фармакологического эффекта при введении разработанных модельных композиций в сравнении с лекарственной субстанцией и препаратами сравнения. Отобранные на данном этапе композиции далее исследуются по критериям стабильности в процессе хранения, изучается влияние различных видов упаковки и условий на сохранение свойств, полученных в процессе разработки. Полученные в ходе исследований данные находят отражение в проектах нормативных документов (фармакопейные статьи, лабораторные регламенты производства). Данный алгоритм является только составной частью в общей схеме создания нового лекарственного препарата, однако именно на этой ступени разработки проявляется необходимость учитывать биофармацевтические аспекты.

Исследования фармацевтических, фармакотерапевтических и токсикологических свойств разработанных препаратов завершаются их государственной регистрацией, что является разрешением к применению в медицинской практике. Разработанные составы и технология препаратов, обеспечивающие их терапевтическую эффективность и стабильность в процессе транспортировки и хранения при их внедрении в промышленное производство, довольно часто претерпевают некоторые изменения. Поэтому на этапах внедрения в **промышленное производство** особенно важно понимание необходимости соблюдения всех технологических параметров, установленных в процессе разработки. Это касается как составов и соотношения ингре-

диентов, так и соблюдения условий технологического плана. Особое место в промышленном производстве лекарственных препаратов занимают так называемые воспроизведенные препараты или дженерики (генерики). Многообразии вариантов одноименных по международным непатентованным названиям препаратов, выпускаемых разными фирмами, под разными торговыми марками и, зачастую, имеющие довольно высокую вариабельность цен серьезно осложняет выбор потребителей. С точки зрения биофармации, все эти варианты должны быть сопоставимы по терапевтической эффективности, однако это наблюдается далеко не всегда. Исследование биоэквивалентности является в данном случае наиболее адекватным методом оценки качества воспроизведенных лекарственных средств.

На основании данных о биофармацевтических свойствах лекарственных веществ в 1995 г. G. Amidon и соавторы разработали биофармацевтическую классификационную систему лекарственных средств (БКС) в твердых дозированных лекарственных формах для внутреннего применения системного действия из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС). В настоящее время БКС стала важнейшим и незаменимым инструментом для оценки взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств. Она используется в качестве нормативной документации в руководствах по определению биоэквивалентности и изучению кинетики растворения во всех ведущих мировых регуляторных агентствах. По данной классификации лекарственные средства разделены на 4 класса в соответствии с биофармацевтическими свойствами: способностью к проницаемости и свойством растворимости (табл. 2).

Таблица 2

Биофармацевтическая классификационная система

Биофармацевтические характеристики	Растворимость лекарственного средства	
	Проницаемость	1 класс Высокая — высокая (например, пропранолол)
3 класс Высокая — низкая (например, лизиноприл)		4 класс Низкая — низкая (например, ципрофлоксацин)

Однако в настоящее время биофармацевтические характеристики изучены не для всех лекарственных препаратов из перечня ЖНВЛС. В этой связи препараты из данного перечня разделены на 3 основные группы: 1 — достоверные биофармацевтические данные имеются (56 наименований); 2 — данные требуют уточнения (98 наименований); 3 — данные отсутствуют (112 наименований). В связи с принятием 61-ФЗ «Об

обращении лекарственных средств», при процедуре государственной регистрации воспроизведенных лекарственных средств регламентируется оценка их биоэквивалентности. Согласно процедуре «биовер», оценка этого критерия *in vitro* широко применяется за рубежом как альтернативная исследованиям *in vivo*, поэтому экспериментальное установление отсутствующих данных по биофармацевтическим свойствам веществ является важной задачей в области биофармации.

В процессе практического **применения лекарственных препаратов** важно учитывать не только наличие синонимических препаратов, но и наличие всего многообразия имеющихся на рынке лекарственных форм, так как это позволит выбрать из них наиболее безопасную, достаточно удобную, адекватную задачам лечебного процесса. Примеров здесь можно привести довольно много: это, например, многообразие мягких мазевых форм (гели, кремы, мази, пасты, эмульсии), каждая из которых предполагает определенную степень глубины проникновения в кожные слои, скорость и длительность лечебного эффекта. Так, композиции на основе гелей достаточно эффективны в случае необходимости поглощения раневых экссудатов, мази действуют длительно, а кремы за счет своей структуры быстро проникают в глубоко лежащие слои кожи. Выбирая лекарственную форму целесообразно учитывать возрастные особенности пациентов. Например, для детей в большей степени важны вкусовые качества лекарственных препаратов, как правило, используются жидкие лекарственные формы (растворы, суспензии, эмульсии, сиропы и микстуры), либо ректальные, исключая нежелательное воздействие ферментов желудочно-кишечного тракта.

В процессе применения лекарственных препаратов важно учитывать возможность изменения их фармакотерапевтических свойств под воздействием неправильно подобранных растворителей (например, для инъекций антибиотических средств), что может привести к инактивации и деструкции действующих веществ.

В настоящее время перед фармацией стоит ряд совершенно новых исследовательских и практических задач, решение которых позволит качественно изменить подход к вопросам создания, организации производства и применения лекарственных препаратов с учетом биофармацевтических аспектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев К. В., Блынская Е. В., Сизяков С. А. и др. // Фармация. — 2009. — № 6. — С. 49—55.
2. Алексеев К. В., Тихонова Н. В., Блынская Е. В. и др. // Фармация — 2012, № 4. — С. 51—54.
3. Вдовина Г. П., Ганичева Л. М., Меркулова Е. В. // Пермский мед. журнал. — 2006. — № 1. — С. 56—59.
4. Викулова С. // Ремедиум. — 1999. — № 12. — С. 15—17.
5. Ганичева Л. М. // Вестн. Волг. гос. мед. ун-в. — 2006. — № 3. — С. 70—73.

6. Ганичева Л. М. // Вестн. Волг. гос. мед. унив. — 2007. — № 1. — С. 69—73.
7. Демина Н. Б., Скатов С. А., Тенцова А. И. // Фармация. — 2012. — № 4. — С. 47—50.
8. Ковалева Е. Л., Багирова В. Л., Панова Л. И. и др. // Фармация. — 2009. — № 2. — С. 51—55.
9. Раменская Г. В., Савченко А. Ю., Шокин И. Е. и др. // Фармация. — 2011. — № 5. — С. 3—11.
10. Рейхарт Д. В. // Фармация. — 2010. — № 3. — С. 5—8.
11. Рудаков И. П., Ильина И. Г., Скачилова С. Я. и др. // Фармация. — 2009. — № 8. — С. 42—44.
12. Смехова И. Е. // Фармация. — 2009. — № 4. — С. 38—41.
13. Тенцова А. И. Биофармация // Фармация. — 2012. — № 3. — С. 3—4.
14. Чузунова М. П., Ганичева Л. М., Вдовина Г. П. // Пермский мед. журнал. — 2006. — № 5. — С. 112—116.
15. Шабакина Е. Ю., Черкасова О. Г., Харитонов Ю. Я. и др. // Фармация. — 2012. — № 4. — С. 13—15.
16. Шишкова Ю. В., Лиходед В. А., Кадырова З. Р. и др. // Фармация. — 2011. — № 6. — С. 39—42.

Контактная информация

Ганичева Людмила Михайловна – д. фарм. н., проф., зав. кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ganicheva@volgmed.ru