

УДК 544.015:[577.352:615.33]

**ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ФАЗОВЫХ ПЕРЕХОДОВ
МОДЕЛЬНЫХ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН КАК МАРКЕР
МЕМБРАНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ В
ПРЕПАРАТАХ-АНАЛОГАХ****А.О. Красникова¹, О.В. Ващенко^{1*}, Н.А. Касян¹, Ю.Л. Ермак²,
Н.А. Маркевич³**¹*Институт сцинтилляционных материалов НТК «Институт монокристаллов НАН Украины»,
пр. Ленина, 60, 61001 Харьков, Украина;*²*University of South Bohemia in Ceske Budejovice, 37005 Ceske Budejovice, Branisovska, 31, Czech Republic*³*Харьковский национальный медицинский университет, пр. Ленина, 4, 61022 Харьков, Украина
e-mail: olga_v@isma.kharkov.ua*

Поступила в редакцию 29 сентября 2014 года

Принята 24 октября 2014 г.

Методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) исследованы мультибислоиные мембраны *L*- α -дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ), содержащие антибиотики амоксициллин и азитромицин в составе двух групп препаратов-аналогов. Параметры фазовых переходов мембран ДПФХ, получаемых методом ДСК, оказываются различными как в рамках каждой из групп, так и между группами. Для группы азитромицина получены концентрационные зависимости основных термодинамических параметров, которые также оказываются зависящими от вида препарата. Указанные эффекты интерпретированы как интерференция мембранотропного действия антибиотика и вспомогательных веществ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фосфолипидные мембраны, антибиотики, фармпрепараты-аналоги, дифференциальная сканирующая калориметрия.

**ТЕРМОДИНАМІЧНІ ПАРАМЕТРИ ФАЗОВИХ ПЕРЕХОДІВ МОДЕЛЬНИХ ЛІПІДНИХ
МЕМБРАН ЯК МАРКЕР МЕМБРАНОТРОПНОЇ ДІЇ АНТИБІОТИКІВ В ПРЕПАРАТАХ-
АНАЛОГАХ****А.О. Краснікова¹, О.В. Ващенко¹, Н.О. Касян¹, Ю.Л. Єрмак², М.А. Маркевич³**¹*Институт сцинтиляційних матеріалів НТК «Институт монокристалів НАН України», пр. Леніна, 60, 61001 Харків*²*University of South Bohemia in Ceske Budejovice, 37005 Ceske Budejovice, Branisovska, 31, Czech Republic*³*Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, 61022 Харків*

Методом диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) досліджено мультибішарові мембрани *L*- α -дипальмітоїлфосфатидилхоліну (ДПФХ), що містять антибіотики амоксицилін та азитромицин у складі двох груп препаратів-аналогів. Параметри фазових переходів мембран ДПФХ, отриманих методом ДСК, виявляються різними як у межах кожної з груп, так і між групами. Для групи азитромицину отримано концентраційні залежності основних термодинамічних параметрів, які також виявляються залежними від виду препарату. Вказані ефекти інтерпретовані як інтерференція мембранотропної дії антибіотика та допоміжних речовин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фосфоліпідні мембрани, антибіотики, фармпрепарати-аналоги, диференціальна скануюча калориметрія.

**THERMODYNAMICAL PARAMETERS OF PHASE TRANSITIONS IN MODEL LIPID
MEMBRANES AS A MARKER OF MEMBRANOTROPIC EFFECTS OF ANTIBIOTICS IN
GENERIC DRUGS****A.O. Krasnikova¹, O.V. Vashchenko¹, N.A. Kasian¹, Yu.L. Iermak², M.A. Markevych³**¹*Institute for Scintillation Materials of STC "Institute for Single Crystals" of NAS of Ukraine, 60 Lenin Ave., 61001 Kharkov*²*University of South Bohemia in Ceske Budejovice, 37005 Ceske Budejovice, Branisovska, 31, Czech Republic*³*Kharkov National Medical University, 4 Lenin Ave., 61022 Kharkov, Ukraine*

Multibilayer membranes of *L*- α -dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC) containing antibiotics were examined by means of differential scanning calorimetry (DSC). The antibiotics, amoxicillin and azithromycin, were represented by two groups of generic drugs. Phase transitions parameters of DPPC membranes obtained by DSC revealed to be different within each group and between them. For azithromycin, concentration dependences of basic thermodynamic parameters demonstrated certain

distinctions depending on the specific drug. The effects observed were interpreted as interference of membranotropic action of the antibiotic and excipients.

KEY WORDS: phospholipid membranes, antibiotics, generic drugs, differential scanning calorimetry.

Проблема выбора между фармацевтическими аналогами, весьма актуальная для конечного потребителя фармацевтической продукции, проистекает из неравноценности их терапевтической эффективности, обнаруживаемой зачастую уже при практическом применении. Стоит отметить, что оригинальные патентованные препараты, прошедшие полный цикл тестирования, в настоящее время составляют на отечественном рынке менее 5 % всех видов лекарственных средств [1]. Остальной массив лекарственных средств представлен т.н. генерическими препаратами, для которых необходимым является лишь тестирование на биоэквивалентность по отношению к оригинальному препарату [2, 3]. Однако, как показывает практика, этого формального соответствия оказывается недостаточно, и поступающие на рынок препараты-аналоги существенно различаются по своему терапевтическому действию. Очевидно, что на сегодняшний день существует дефицит адекватных критериев и методов оценки биоэквивалентности фармпрепаратов, которые позволили бы снизить риск для здоровья человека.

Традиционно биоэквивалентность (в аспекте биодоступности) определяется с помощью тестов на скорость растворения и клинических исследований [3, 4]. В этой связи представляется полезной разработка промежуточных этапов тестирования с использованием различных модельных систем. Работы, начатые в этом направлении [5-7], доказывают актуальность поставленной задачи и эффективность промежуточного тестирования для выявления наиболее предпочтительного аналога.

Одной из перспективных модельных сред для тестирования процессов всасывания фармпрепаратов являются (мульти)бислойные липидные мембраны, поскольку биодоступность препарата непосредственно связана с их проницаемостью для данного вещества [8]. Ранее было установлено, что такие процессы, как комплексообразование двух фармпрепаратов, могут быть чётко зарегистрированы уже на этом модельном уровне [9, 10].

Исходя из вышесказанного, представлялось интересным тестирование ряда антибиотиков в виде препаратов-аналогов для выяснения их воздействия на свойства модельных мембран (мембранотропное действие).

Для исследований нами были выбраны две группы препаратов-аналогов антибиотиков, имеющие *a priori* различные механизмы взаимодействия с мембраной. Один из них – гидрофильный антибиотик амоксициллин ($\log P = 0,87$ [11]), относящийся к группе полусинтетических пенициллинов, нарушающих синтез клеточной стенки. Во второй группе действующим веществом являлся гидрофобный азитромицин ($X\log P_3 = 4$ [12]) – полусинтетический антибиотик из

группы макролидов, антимикробный эффект которых обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки.

Следует подчеркнуть, что для обоих антибиотиков существует множество аналогов, что делает задачу сравнительного изучения их свойств особенно важной для практического применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мультибислойные липидные мембраны готовили на основе L- α -дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ) производства «Alexis Biochemicals» (Швейцария) и бидистиллированной воды либо раствора соответствующего антибиотика. К ДПФХ (в кристаллической форме либо после удаления растворителя) добавляли 60 масс. % дистиллированной воды. Образование мультибислойной липидных структур происходило при чередовании термостатирования образцов в атмосфере насыщенного пара (20 – 40 ч), прогревания выше температуры плавления ДПФХ (50° С, 20 мин) и перемешивания. После 3 – 5 таких циклов структура приобретала визуальную и параметрическую однородность, а регистрируемые термодинамические параметры – воспроизводимость.

Для приготовления растворов антибиотиков использовались готовые аптечные фармпрепараты-генерики, представляющие собой аналоги антибиотиков амоксициллина и азитромицина, а также азитромицин дигидрат производства «Biochemie, S.A.» (Испания). Группу амоксициллина представляли «Аугментин» производства «GlaxoSmithKline Export Ltd.» (Великобритания), «Амоксил-К» производства «Артериум» (Украина) и «Амоксиклав» производства «Лек ДД» (Словения). Группу азитромицина представляли «Хемомицин» производства «Хемофарм» (Сербия), «Азитромицин» производства «Alembic Pharmaceuticals Limited» (Индия), «Азицин» производства «Дарница» (Украина). Структурные формулы амоксициллина и азитромицина представлены на рис. 1.

В группе амоксициллина все готовые фармпрепараты являлись таблетированными лекарственными формами, поэтому их предварительная подготовка включала освобождение от внешней оболочки и отфильтровывание нерастворимых компонентов. После этого мембраны ДПФХ готовили по вышеописанной методике с обеспечением содержания амоксициллина 1 масс. % от массы сухого вещества ¹⁾.

¹⁾ Используемая в работе минимальная концентрация антибиотиков 1 масс. % от массы безводной части образца соответствует 0,65 % водному раствору. Эта концентрация существенно превышает их терапевтическую концентрацию в крови (~0,02 % для амоксициллина [13] и ~0,1 % для азитромицина [14]) и была выбрана исключительно на основании опыта физико-химических исследований взаимодействия различных молекул с модельной мембраной [15]: такое количество вещества обычно оказывается достаточным для того, чтобы

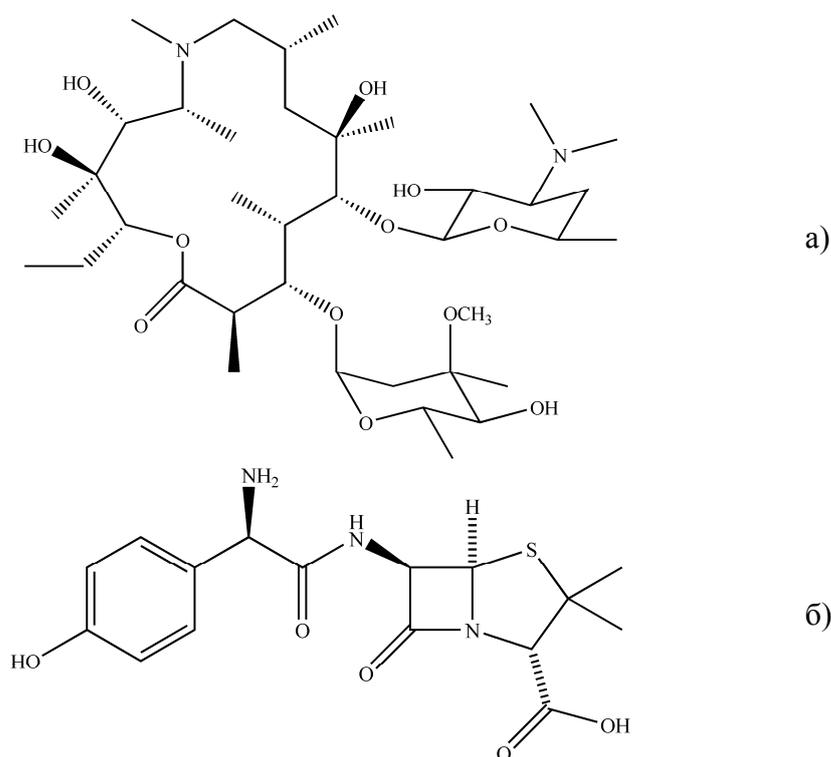


Рис. 1. Структурные формулы амоксицилина (а) и азитромицина (б)

В группе азитромицина подобная подготовительная стадия требовалась только для «Азитромицина». Препараты «Хемомицин» и «Азицин» имели капсулированную форму, и после высвобождения из капсул были готовы к дальнейшему использованию. Все препараты группы азитромицина растворяли в этиловом спирте, затем этот спиртовой раствор добавляли к ДПФХ для получения итогового содержания азитромицина в модельных мембранах от 1 до 30 масс. % от массы сухого вещества. Объем растворителя доводили до 150 мкл. Удаление растворителя осуществлялось с помощью концентратора «Concentrator plus» (Германия) путём центрифугирования в течение 4 ч при 45° С со скоростью 1400 об/мин (~240 g) и давлении 100 мбар. После этого модельные мембраны ДПФХ готовили по вышеописанной методике.

Исследования методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проводились с помощью термоаналитической системы «Mettler DSC 1» (Швейцария). Образцы в количестве 10 – 20 мг помещали в алюминиевые тигли и запечатывали. Программируемая схема температурного сканирования включала 2 цикла охлаждения и нагревания со скоростью 2 К/мин. Параметры фазовых переходов были получены из исходных ДСК-термограмм с помощью программного

зарегистрировать изменения на ДСК-термограммах и при этом не вызывает существенных повреждений липидной мембраны. Кроме того, есть сведения о более высокой концентрации антибиотиков в отдельных тканях организма по сравнению с их концентрацией в сыворотке крови [14].

обеспечения прибора. Экспериментальная погрешность определения температур фазовых переходов составляла $0,1^{\circ}\text{C}$, энтальпии – 1 кДж/кг .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для начального тестирования нами были выбраны препараты группы амоксицилина – «Амоксил-К» (Украина), «Аугментин» (Великобритания), и «Амоксиклав» (Словения).

На рис. 2 представлены ДСК-термограммы мультибислоёв ДПФХ, содержащих препараты-генерики амоксициллина. Как можно видеть, влияние препаратов при данной концентрации незначительно; из всего ряда препаратов статистически достоверный эффект наблюдается только для «Амоксила». Он оказывается весьма интересным: температура основного фазового перехода (T_m) повышается при нагревании и снижается при охлаждении; температура предперехода (T_p) также повышается. Таким образом, гистерезис основного фазового перехода увеличивается, что говорит о повышении латеральной неоднородности липидного бислоя. Численные значения параметров фазовых переходов приведены в табл. 1.

Таким образом, первый этап исследования подтвердил существование различий в мембранотропном действии препаратов-генериков. Очевидно, что для более глубокого изучения и объяснения наблюдаемых различий необходимо знать мембранотропное действие индивидуального действующего вещества.

На практике это стало возможным реализовать для антибиотика азитромицина: серия ДСК-термограмм, аналогичная вышеописанной, была получена для ряда препаратов азитромицина, а также для азитромицина дигидрата как реперного вещества.

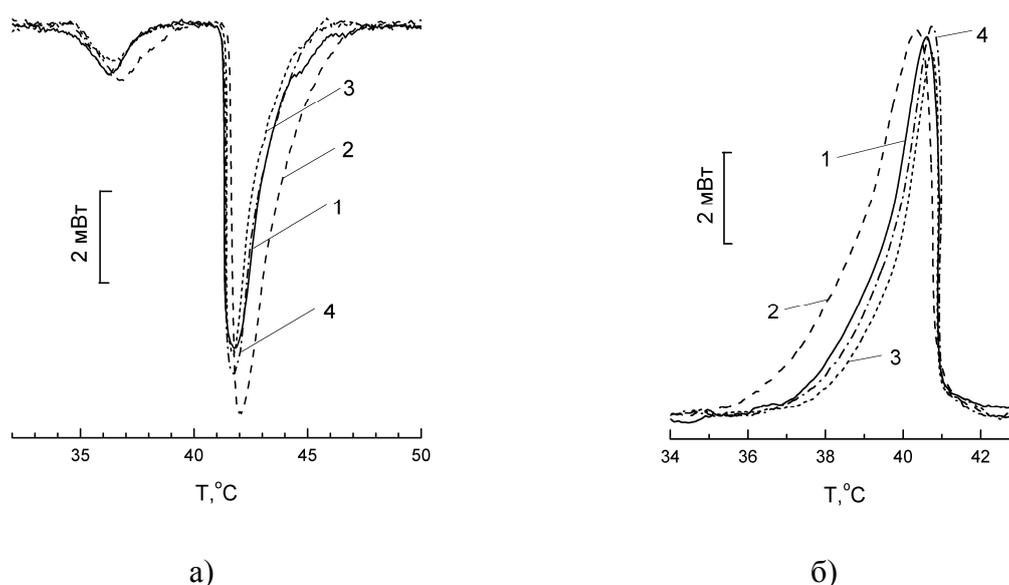


Рис. 2. ДСК-термограммы (зависимость теплового потока от температуры), полученные при нагревании (а) и охлаждении (б) мультибислоевых мембран ДПФХ, содержащих 1 масс. % амоксициллина в составе различных препаратов: 1 – без добавок; 2 – «Амоксил»; 3 – «Аугментин»; 4 – «Амоксиклав»

Параметры фазовых переходов мультибислойных мембран ДПФХ, содержащих препараты амоксициллина и азитромицина, приведены в табл. 1. Каждая группа препаратов имеет свои отличительные особенности. В целом группа азитромицина по сравнению с группой амоксициллина характеризуется более размытым и сниженным предпереходом в сочетании с более высокими значениями энтальпии.

Таблица 1.
Параметры фазовых переходов мультибислойных мембран ДПФХ, содержащих антибиотики амоксициллин и азитромицин в составе соответствующих препаратов

Препарат	Нагревание				Охлаждение		$T_m^{\text{нагр}} - T_m^{\text{охл}}$, °С
	T_p , °С	ΔH_p , кДж/кг	T_m , °С	ΔH_m , кДж/кг	T_m , °С	ΔH_m , кДж/кг	
—	35,3	3	41,8	24	40,6	25	1,2
Амоксициллин							
«Амоксил-К»	35,7	3	42,0	20	40,3	26	1,7
«Аугментин»	35,4	2	41,7	18	40,7	19	1,0
«Амоксиклав»	35,4	2	41,7	18	40,7	20	1,0
Азитромицин							
Азитромицин дигидрат	33,6	1	41,6	25	40,4	27	1,2
«Азицин»	34,3	1	41,5	26	40,4	28	1,2
«Азитромицин»	31,8	1	41,3	24	40,4	25	1,0
«Хемомицин»	32,2	1	41,6	22	40,5	22	1,1

В группе азитромицина можно отметить общее для всех образцов снижение T_m и T_p без существенных изменений в значениях энтальпии переходов и гистерезиса. Наиболее выраженный эффект зарегистрирован для препарата «Азитромицин». Разжижающее мембранотропное действие азитромицина согласуется с его высоким коэффициентом липофильности (см. введение), облегчающим его проникновение в/через липидную мембрану, а также с медицинскими данными о его накоплении в различных тканях организма, включая головной мозг [14].

Дополнительные сведения о характере взаимодействия азитромицина с липидным бислоем были получены на основании зависимостей температуры и энтальпии основного перехода ДПФХ от концентрации азитромицина (рис. 3).

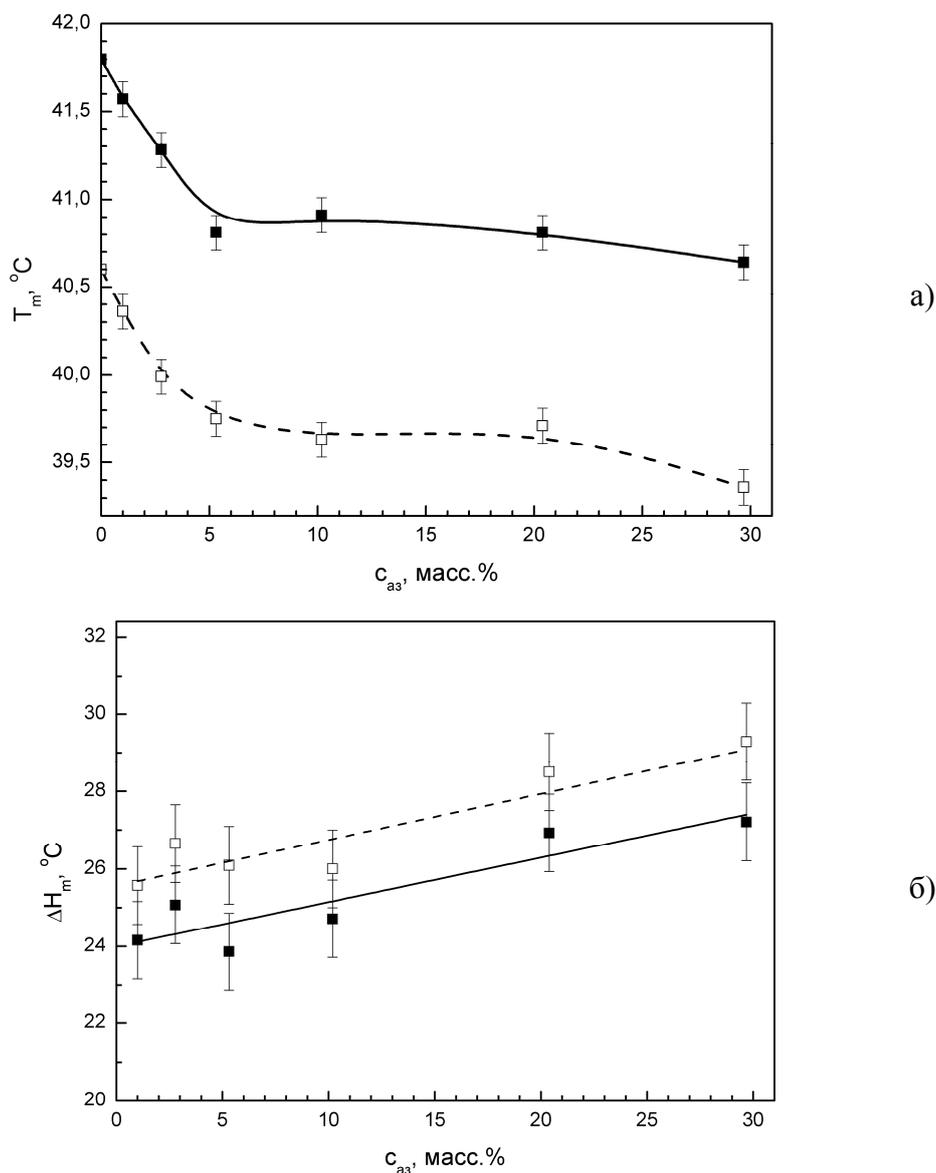


Рис. 3. Зависимость температуры (а) и энтальпии (б) основного перехода мультибислойных мембран ДПФХ, содержащих азитромицин дигидрат, при нагревании (■) и охлаждении (□) от концентрации азитромицина в ДПФХ ($c_{аз}$)

Как можно видеть, в области низких концентраций азитромицина T_m существенно падает с повышением концентрации, тогда как в области более высоких $c_{аз}$ (выше $\sim 5\%$) ход зависимости становится намного более пологим. При этом ΔH_m возрастает с повышением $c_{аз}$, что свидетельствует о прогрессирующем повышении энергии липид-липидного взаимодействия в бислое.

Различия зависимостей $T_m(c_{аз})$ и $\Delta H_m(c_{аз})$ могут быть объяснены существованием как минимум двух стадий встраивания азитромицина в бислое. Первая стадия (при $c_{аз}$ менее $\sim 5\%$) характеризуется связыванием азитромицина

с начальными участками углеводородных цепей, прилежащими к полярной области бислоя. По мере насыщения бислоя азитромицином он начинает распределяться ближе к центру бислоя, затрагивая менее упорядоченные области углеводородных цепей. При этом свободный объём центральной области бислоя уменьшается, что приводит к увеличению ΔH_m без существенного изменения T_m .

Латеральное распределение азитромицина в мембране происходит, по всей видимости, довольно однородно, без индуцирования фазового разделения липидов. Об этом свидетельствуют наличие одного пика плавления и незначительное изменение его гистерезиса во всём концентрационном диапазоне.

Концентрационные зависимости величины T_m , полученные для всех исследованных препаратов, представлены на рис. 4. Здесь обнаруживается немонотонная концентрационная зависимость с минимумом ок. 5 %, особенно сильно выраженная для «Азитромицина» и «Хемомицина». Кроме того, для этих препаратов при $c_{аз}$ 10 % зарегистрированы значения T_m выше тех, что получены для чистого азитромицина. Скачок значений T_m между $c_{аз}$ 5 и 10 % азитромицина ($T_m^{10} - T_m^5$) составляет для них $0,8^\circ\text{C}$ и $0,7^\circ\text{C}$, соответственно. Для «Азицина» полученные характеристики находятся в промежуточном положении и близки к чистому азитромицину.

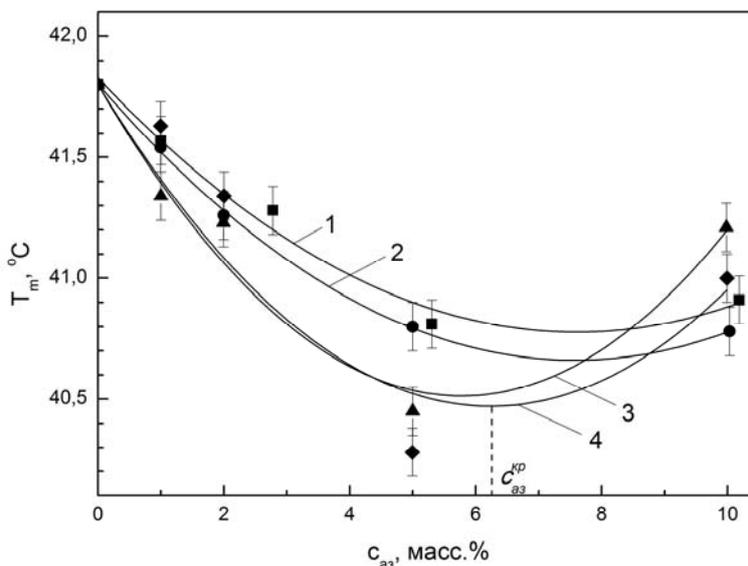


Рис. 4. Температуры основного перехода мультибислойных мембран ДПФХ, содержащих азитромицина дигидрат (1) и препараты азитромицина: «Азицин» (2), «Азитромицин» (3) и «Хемомицин» (4) при различных концентрациях азитромицина в ДПФХ ($c_{аз}$). Линиями обозначены интерполяционные кривые (гиперболы)

Наблюдаемый эффект логично связать с различием в составе ВВ, поскольку он является одним из важных факторов, влияющих на биодоступность фармпрепаратов [5]. Связываясь с мембраной, ВВ могут модифицировать её свойства, по всей видимости, в сторону снижения плотности упаковки липидов (разрыхляющий эффект). В таком случае при одинаковой концентрации водного раствора распределение азитромицина в мембрану будет происходить более эффективно. Этим может объясняться усиление описанных выше эффектов, а именно: снижение T_m при небольших $c_{аз}$ и повышение T_m при более высоких $c_{аз}$. При этом критическое значение концентрации азитромицина ($c_{аз}^{kp}$) при котором имеет место смена мембранотропных эффектов и, соответственно, минимальное значение T_m , должно быть тем более высоким, чем более плотным оказывается бислоем. Действительно, как видно из рис. 4, значение $c_{аз}^{kp}$, формально определяемое как минимум интерполяционной кривой, для препаратов чистого азитромицина и «Азидина» составляет ок. 7,5 %, а для «Азитромицина» и «Хемомицина» – 6,0 % и 6,3 %, соответственно.

Таким образом, можно говорить об интерференции свойств основного действующего вещества и ВВ в составе фармпрепарата, вследствие которой облегчается проникновение антибиотика внутрь бислоя.

Формально снижение T_m ($\Delta T_m < 0$), отражающее уменьшение микровязкости бислоя, является одним из факторов, способствующих проникновению вещества через липидную мембрану (всасыванию), что является важной характеристикой препаратов-аналогов. Вследствие немонотонности концентрационных зависимостей препарат с наибольшим $|\Delta T_m|$ оказывается разным при различных $c_{аз}$: при 1 % это «Азитромицин», при 5 % – «Хемомицин», и при 10 % – «Азидин». Наибольшее снижение T_m получено для $c_{аз} = 5$ % в составе «Хемомицина» ($-1,5^\circ\text{C}$).

Таким образом, мембранотропное действие азитромицина оказывается различным в зависимости не только от вида препарата, но и от его содержания в мембране. Учитывая исключительную важность поддержания определённой концентрации препарата именно в случае антибиотиков, этот эффект представляется нам заслуживающим внимания.

Возвращаясь к обсуждаемому выше эффекту интерференции мембранотропного действия компонентов фармпрепарата, представляется интерес выявить те ВВ, которые могут иметь разрыхляющее действие на мембрану.

В табл. 2 приведен состав ВВ исследованных фармпрепаратов. Различающиеся ВВ (колонка 3) были определены после исключения следующих веществ:

1) компоненты оболочек таблеток (красители, диоксид титана, целлюлоза), удалённые в процессе подготовки образцов;

- 2) нерастворимые компоненты, удалённые в процессе фильтрования (тальк);
3) общие для группы компоненты.

Из различающихся ВВ макрогол, по всей вероятности, относится к веществам уплотняющего мембранотропного действия, поскольку его структура имеет большое сходство со структурой оксиэтилированного глицерина, уплотняющий мембранотропный эффект которого был нами установлен ранее [16]. Лаурилсульфат натрия является широко используемым детергентом и известен своей способностью повышать проницаемость клеточных мембран для фармпрепаратов [17], однако, отличия мембранотропного действия «Азицина» (единственного аналога, содержащего лаурилсульфат натрия), были незначительны по сравнению с действием других аналогов. Таким образом, в данном эксперименте влияние лаурилсульфата было не самым большим среди всех ВВ. Повидон, крахмал, крахмалгликолят, полиакрилин и гипромелоза являются гидрофильными полимерами, не проникающими вглубь мембраны. Известно, что гипромелоза не оказывает существенного действия на проницаемость мембран [17]; мембранотропное действие остальных перечисленных ВВ достоверно не установлено.

Таблица 2.

Состав вспомогательных веществ (ВВ) препаратов-генериков антибиотиков амоксициллина и азитромицина

Наименование препарата	ВВ	Различающиеся ВВ
Амоксициллин		
«Амоксил-К»	кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая	натрия крахмалгликолят
«Аугментин»	кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, титана диоксид, гипромелоза (5cps), гипромелоза (15cps), макрогол 4000, макрогол 6000, диметикон 500 (масло силиконовое)	натрия крахмалгликолят гипромелоза макрогол диметикон
«Амоксиклав»	кремния диоксид коллоидный, кросповидон, магния стеарат, тальк, целлюлоза микрокристаллическая	кросповидон
Азитромицин		
«Азицин»	лактозы моногидрат, натрия лаурилсульфат, повидон, магния стеарат	натрия лаурилсульфат повидон
«Азитромицин»	лактоза безводная, натрия кроскармелоза, кремния диоксид коллоидный безводный, повидон, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, калия полиакрилин, гипромелоза, таллия диоксин (E171), макрогол 4000, железа оксид жёлтый (E172)	повидон крахмал кукурузный калия полиакрилин гипромелоза макрогол
«Хемомицин»	лактоза безводная, крахмал кукурузный, магния стеарат, натрия лаурилсульфат	крахмал кукурузный натрия лаурилсульфат

Анализируя состав ВВ для препаратов-аналогов азитромицина, можно исключить еще ВВ «Азицина», поскольку его мембранотропное действие практически не отличалось от действия чистого азитромицина. Тогда единственное ВВ, общее для «Хемомицина» и «Азитромицина», показавших наибольший разрыхляющий эффект, – это кукурузный крахмал. Кроме того, можно ожидать, что разрыхляющим эффектом могут обладать полиакрилин и гипромелоза, поскольку их действие должно «перекрывать» уплотняющий эффект макрогола.

Очевидно, что мембранотропное действие этих ВВ требует дополнительного детального исследования, в особенности с теми веществами, концентрация которых в организме имеет узкие допустимые пределы.

ВЫВОДЫ

1. Установлены различия в мембранотропном действии препаратов-аналогов на основе антибиотиков амоксициллина и азитромицина, обусловленные составом вспомогательных веществ.
2. Характер концентрационной зависимости температуры основного фазового перехода липидной мембраны для препаратов азитромицина свидетельствует о двухстадийном концентрационно-зависимом механизме встраивания азитромицина в липидную мембрану.
3. Показана интерференция мембранотропного действия гидрофобного антибиотика азитромицина и гидрофильных вспомогательных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Генерики и биосимиляры в России и странах СНГ: ежегодная международная конференция «marcusevans» / Аптека. – 2012. – № 14 (835). /Generiki i biosimiljary v Rossii i stranah SNG: ezhegodnaja mezhdunarodnaja konferencija «marcusevans» / Apteka. – 2012. – № 14 (835)./
2. Исследование биоэквивалентности как ключевой критерий оценки безопасности и эффективности генерических лекарств: Сборник тезисов. «Безопасность и нормативно-правовое сопровождение лекарственных средств: от разработки до медицинского применения» Третья научно-практическая конференция памяти проф. А.П. Викторова / Киев – 2013.
3. Полторак В. В. Бренды и генерики: критерии оценки эффективности / В. В. Полторак, В. В. Липсон // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 6 (54). – С. 61–70. /Poltorak V. V. Brendy i generiki: kriterii ocenki jeffektivnosti / V. V. Poltorak, V. V. Lipson // Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal. – 2013. – № 6 (54). – S. 61–70./
4. Белоусов Б. Ю. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Б. Ю. Белоусов, К. Г. Гуревич. – М.: Литтерра. – 2005. – 288 с. /Belousov B. Ju. Klinicheskaja farmakokinetika. Praktika dozirovanija lekarstv: Spec. vypusk serii «Racional'naja farmakoterapija» / B. Ju. Belousov, K. G. Gurevich. – M.: Litterra. – 2005. – 288 s./
5. «Структура – функция – терапевтический эффект...» (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинергических веществ) / Т. Н. Саватеева, П. П. Якуцени, И. Ю. Лукьянова, В. В. Афанасьев // Атмосфера. Нервные болезни. – 2011. – № 2 – С. 27–36. /«Struktura – funkcija – terapevticheskij jeffekt...» (k voprosu o lecebnyh svojstvah generikov i innovacionnyh preparatov na primere central'nyh holinerghicheskikh veshhestv) / T. N. Savateeva, P. P. Jakuceni, I. Ju. Luk'janova, V. V. Afanas'ev // Atmosfera. Nervnye bolezni. – 2011. – № 2 – S. 27–36./

6. Смахова И. Е. Оценка эквивалентности таблеток генериков ацикловира методом *in vitro* / И. Е. Смахова // Вестн. С.-Пб. ун-та. Сер. 11. 2009. Вып. 3. – С. 122–126. /Smehova I. E. Ocenka jekvivalentnosti tabletok generikov aciklovira metodom *in vitro* / I. E. Smehova // Vestn. S.-Pb. un-ta. Ser. 11. 2009. Vyp. 3. – С. 122–126./
7. Barends biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: acyclovir / J. Arnal, I. Gonzalez-Alvarez, M. Bermejo [et al.] // J. of Pharm. Sci. – 2008. – V. 97. – No. 12 – P. 5061–5073.
8. Технология лекарственных форм. В 2-х т. / Под ред. Т.С. Кондратьевой. –М.: Медицина. – 1991. – Т. 1. – 495 с. /Tehnologija lekarstvennyh form. V 2-h t. / Pod red. T.S. Kondrat'evoj. –M.: Medicina. – 1991. – Т. 1. – 495 s./
9. Lyotropic mesophase of hydrated phospholipids as model medium for studies of antimicrobial agents activity / O. Vashchenko, V. Pashynska, M. Kosevich [et al.] // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2011. – V. 507. – P. 155–163.
10. Probing of Combined Effect of Bisquaternary Ammonium Antimicrobial Agents and Aspirin on Model Phospholipid Membranes: Differential Scanning Calorimetry and Mass Spectrometry Study / N. A. Kasian, O. V. Vashchenko, A. O. Krasnikova [et al.] // Mol. Biosyst. – 2014. – V. 10. – P. 3155–3162.
11. National Center for Biotechnology Information. PubChem BioAssay Database [*On-line resource*] : AID=33613, Source=Scripps Research Institute Molecular Screening Center. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33613?from=summary> (Sept., 2014).
12. National Center for Biotechnology Information. PubChem Substance Database [*On-line resource*] : SID=447043, Source=Scripps Research Institute Molecular Screening Center. – Accessed http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=447043&loc=ec_rcs (Sept., 2014).
13. Gordon R. C. Comparative clinical pharmacology of amoxicillin and ampicillin administered orally/ R. C. Gordon, C. Regamey, W. M. M. Kirby. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1972. – V.1. – No. 6. – P. 504–507.
14. Davila D. Pharmacokinetics of azithromycin after single oral dosing of experimental animals / D. Davila, L. Kolacny-Babić, F. Plavsić // *Biopharm Drug Dispos.* – 1991. – 12(7). – P. 505–514.
15. Липидные мембраны как модельная среда для решения прикладных биомедицинских задач / О. В. Ващенко, Н. А. Касян, В. А. Пашинская [и др.] // *Функциональные материалы для скинтилляционной техники и биомедицины.* – Харьков: ИСМА. – 2012. – 428 с. /Lipidnye membrany kak model'naja sreda dlja reshenija prikladnyh biomedicinskih zadach / O. V. Vashhenko, N. A. Kasjan, V. A. Pashinskaja [i dr.] // *Funkcional'nye materialy dlja scintilljacionnoj tehniki i biomediciny.* – Har'kov: ISMA. – 2012. – 428 s./
16. Modification of DPPC membrane phase behavior by oxyethylated derivatives of glycerol / A. O. Krasnikova, M. V. Ratushnaya, O. V. Vashchenko [et al.] // XIV Kharkiv Young Scientists Conference on Radiophysics, Electronics, Photonics and Biophysics. – Kharkov, 2014. BIO-5.
17. Rege B.D. Effect of common excipients on Caco-2 transport of low-permeability drugs / B. D. Rege, L. X. Yu, A. S. Hussain, J. E. Polli // *J. Pharm. Sci.* – 2001 – V. 90(11). – P. 1776–1786.