



Мини обзор

<https://doi.org/10.17308/kcmf.2020.22/2820>

Поступила в редакцию 05.02.2020

Принята к публикации 15.04.2020

Опубликована онлайн 25.06.2020

ISSN 1606-867X

eISSN 2687-0711

УДК 615.1

Применение твёрдых дисперсных систем в фармации

© 2020 С. Ю. Силаева^{✉а}, А. С. Беленова^а, А. И. Сливкин^а, Е. Е. Чупандина^а, С. Р. Нарышкин^б, И. И. Краснюк (мл.)^б, И. И. Краснюк^б

^аВоронежский государственный университет,
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Российская Федерация

^бПервый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
ул. Трубецкая, 8, строение 2, Москва 119991, Российская Федерация

Аннотация

Представлен обзор, касающийся применения твердых дисперсных систем в фармации. Рассмотрены основные методы получения твердых дисперсий. Метод «удаления растворителя» является наиболее простым: в растворителе растворяют лекарственного вещества и носитель с его последующим выпариванием. Метод сплавления заключается в нагревании смеси лекарственного вещества с носителем выше температуры плавления с последующим отверждением при быстром охлаждении. Метод совместного измельчения основан на совместном использовании энергии сжатия, сдвига и трения для перевода находящегося в твердом состоянии лекарственного вещества и носителя в аморфное состояние. Метод «замешивания» является разновидностью метода совместного измельчения. В данном случае растворитель выполняет одновременно несколько функций: растворяет один из компонентов, а также проникает в микротрещины кристаллов другого компонента, оказывая расклинивающее действие и способствуя измельчению и взаимопроникновению одного вещества в поры другого. Метод с использованием агентов, стабилизирующих аморфное состояние лекарственного вещества, заключается в смешивании следующих компонентов: умеренно растворимого лекарственного вещества, агента, индуцирующего переход системы в аморфное состояние и агента, стабилизирующего ее аморфное состояние. Полученная смесь подвергается термической или механохимической обработке. Для получения твердых дисперсных систем также используются комбинации методов. Приведены примеры полимеров и веществ не полимерной природы, используемых в качестве носителей в твердых дисперсных системах. Изучены работы авторов, посвященные созданию и исследованию твердых дисперсий различных фармацевтических субстанций, а также лекарственных форм, полученных на основе данных твердых дисперсий.

Ключевые слова: твердые дисперсные системы, носители, лекарственные вещества.

Для цитирования: Силаева С. Ю., Беленова А. С., Сливкин А. И., Чупандина Е. Е., Нарышкин С. Р., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И. Применение твёрдых дисперсных систем в фармации. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2020; 22(2): 173–181. DOI: <https://doi.org/10.17308/kcmf.2020.22/2820>

Впервые термин «твёрдые дисперсии» был предложен японскими учеными Sekiguchi и Obi в 1961 году. «Твердые дисперсии (ТД) – это би- или поликомпонентные системы, состоящие из фармацевтической субстанции (ФС) и носителя и представляющие собой высокодиспергиро-

ванную твёрдую фазу ФС или твёрдые растворы, формирующие комплексы с материалом носителя [1]». Использование ТД позволяет решить ряд проблем, возникающих при создании различных лекарственных препаратов (ЛП):

– регулирование времени высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) из лекарственной формы (ЛФ);

✉ Силаева Софья Юрьевна,
e-mail: sophiasilaeva@yandex.ru



– устранение нежелательных свойств ФС (нежелательные побочные реакции, неприятные органолептические свойства);

– повышение стабильности ЛВ при хранении и устойчивости к воздействию факторов окружающей среды;

– оптимизация технологии изготовления ЛФ.

Для получения ТД используют разнообразные методы:

1) метод «удаления растворителя». Является наиболее простой технологией получения ТД. В растворителе растворяют ЛВ и носитель, далее его выпаривают при пониженном давлении. В качестве растворителей применяют хлороформ, дихлорметан, метанол, этанол, ацетон, метиленхлорид и др. Роль растворителя – дезинтеграция и гомогенизация компонентов системы на молекулярном уровне, обеспечение более полного взаимодействия ЛВ и носителя.

2) метод сплавления основан на нагревании смеси ЛВ с носителем выше температуры плавления с последующим отверждением при быстром охлаждении.

3) метод совместного измельчения (механохимический способ) основан на совместном использовании энергии сжатия, сдвига и трения для перевода находящегося в твердом состоянии ЛВ и носителя в аморфное состояние. Исходные вещества подвергают смешению и измельчению с помощью специального оборудования: шаровой мельницы, планетарной мельницы, обработки под прессом и т. п. Это обеспечивает более высокое качество дисперсного распределения аморфного ЛВ в носителе;

4) метод «замешивания» является разновидностью метода совместного измельчения. Компоненты вносят в ступку совместно со спиртом этиловым, а затем смесь растирают до его полного удаления. При этом растворитель выполняет одновременно несколько функций: растворяет один из компонентов; проникает в микротрещины кристаллов другого компонента, оказывая расклинивающее действие и способствуя измельчению и взаимопроникновению одного вещества в поры другого;

5) метод с использованием агентов, стабилизирующих аморфное состояние ЛВ. Суть метода основана на смешивании следующих компонентов: умеренно растворимого ЛВ, агента, индуцирующего переход системы в аморфное состояние и агента, стабилизирующего ее аморфное состояние. Агентом, индуцирующим переход в аморфное состояние, может быть кристалли-

ческое соединение, способное понизить температуру плавления смеси с ЛВ. Подобное соединение способно изменять энергию кристаллической решетки умеренно растворимого ЛВ в сторону ее уменьшения и усиления колебаний кристаллической решетки при той же температуре в присутствии источника тепловой или механической энергии. Примерами таких веществ могут выступать органические кислоты и их натриевые и калиевые соли, производные мочевины, креатинин, алюминия гидроксид, никотинамид, мальтол, маннит, меглумин, натрий-дезоксихолат, фосфатидилхолин и др. Агентом, стабилизирующим аморфное состояние, выступает термостабильное соединение, содержащее функциональную группу, взаимодействующую с умеренно растворимым ЛВ. С этой целью применяют производные целлюлозы, поливинилпирролидон (ПВП), поливиниловый спирт (ПВС), поливинилацетат (ПВА), сополимер спирта винилового и винулацетата, сополимер этилена и винулацетата, производные полиэтиленоксидов (ПЭО), твины, полисахариды, циклодекстрины, производные альгиновой кислоты, акриловые полимеры, аэросил, алюминия гидроксид и пр. Процесс завершается термической или механохимической обработкой полученной смеси.

6) для получения ТДС, наконец, могут быть использованы комбинации вышеперечисленных методов [2].

В качестве носителя для создания ТД применяются различные полимеры, сополимеры или их комбинации, а также вещества не полимерной природы. Например, поливинилпирролидон (ПВП) с различной молекулярной массой и его производные, полимеры акриловой и метакриловой кислот и их сополимеры, α -, β -, γ -циклодекстрины (ЦД) и их производные, хитозан, целлюлоза и ее производные, крахмал, альгиновая кислота, полиэтиленгликоли (ПЭГ) или полиэтиленоксиды (ПЭО) с различной молекулярной массой, карбополы, трисамин, лактоза, фруктоза, мальтоза, мочевины, сахароза, карбонаты щелочных металлов и другие соединения [3].

Среди фармацевтических субстанций, вводимых в ЛФ в виде ТД, активно используются ЛВ различных фармакотерапевтических групп.

М. К. Sarangi и N. Singh была получена ТД на основе ацеклофенака с использованием ПЭГ-6000, β -циклодекстрина (β -ЦД) и натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) методом удаления растворителя. Результаты их исследований показали, что ацеклофенак может существовать в аморфном состоянии в твердой дис-

персии. ТД, приготовленная в соотношении 1:2 (ацеклофенак : ПЭГ 6000), показала самое быстрое растворение среди всех ТДС. На основе данной ТД были сформированы таблетки, которые показали лучшие профили растворения по сравнению с существующими на рынке ЛФ [4].

S. Muralidhar и соавторы получили ТД эторикоксиба методами совместного измельчения, замешивания, удаления растворителя, в качестве носителя использовали ПЭГ 6000 в соотношениях 1:1, 1:3, 1:6, 1:9. При изучении профиля растворения ТДС в 0.1 н. HCl, содержащей 1 % лаурилсульфата натрия, было показано, что максимальная скорость растворения наблюдается в ТДС эторикоксиба с ПЭГ 6000 в соотношении 1:6, изготовленной методом удаления растворителя [5].

При изучении ТДС ибупрофена с гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозой (ГПЦ), сахарной пудрой, декстрозой, маннитом и лактозой, полученных методом сплавления, N. Saffoon и др. было показано, что скорость растворения ибупрофена была значительно улучшена при приготовлении в ТДС с ГПМЦ и ГПЦ. ТДС с сахарной пудрой, декстрозой, маннитом и лактозой значительно медленнее высвобождают лекарственное вещество в тесте «растворение» [6].

Разработана система, включающая в себя индометацин и сплав, состоящий из гидрофильного гидроксипропилметилцеллюлозного полимера и стеароил макрогол-32 глицеридов — Gelucire 50/13. Исследования данной ТДС, проведенные методами рентгеноструктурного анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии и высокотемпературной микроскопии показали наличие аморфного индометацина в матрицах полимера/липида. С помощью ближней ИК-спектроскопии обнаружены сдвиги пиков, указывающие на возможные взаимодействия и образование Н-связей между лекарственным средством и полимерным/липидным носителем. Исследования растворения *in vitro* показали синергетический эффект полимерного/липидного носителя со временем задержки 2 часа в кислой среде, но с последующим повышением скорости растворения индометацина при pH > 5.5 [7].

M. Ochi и др. разработана аморфная ТДС мелоксикама с ПВП К-30, гидроксипропилцеллюлозой-SSL и Eudragit EPO. Описана морфология, кристалличность, свойства растворения, стабильность и взаимодействие мелоксикама с полимерами. ТДС мелоксикама с Eudragit EPO отличается физико-химической стабильностью

после хранения при 40 °С и относительной влажности 75 % в течение 30 суток. В ТДС мелоксикама с ПВП и ГПЦ SSL наблюдалась рекристаллизация мелоксикама при 40 °С и относительной влажности 50 % в течение 30 дней. ИК-спектроскопические и ЯМР исследования показали, что Eudragit EPO взаимодействует с мелоксикамом и снижает межмолекулярное связывание между его молекулами, что может привести к ингибированию роста кристаллов мелоксикама. Из всех приготовленных ТДС мелоксикама ТДС с Eudragit EPO показала наибольшее улучшение растворимости [8].

B. Karolewicz и соавторами была разработана ТДС иматиниба методом замешивания с содержанием Pluronic F127 от 10 до 90 % (сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена). Проведены исследования методами рентгеноструктурного анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии, ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием и сканирующей электронной микроскопии, которые показали, что не было химического взаимодействия иматиниба с Pluronic F127 в твердом состоянии, и они образуют простую эвтектическую фазовую диаграмму. При исследовании растворимости ТДС в 0.1 М HCl и фосфатном буфере (pH 6.8) показано, что динамика высвобождения основания иматиниба из ТДС с Pluronic F127 зависит от pH среды растворения. При pH 1.2 присутствие полимера в твердой дисперсии вызывает задержку высвобождения лекарства из-за образования вязкого гелевого слоя, тогда как при pH 6.8 наблюдается значительное повышение скорости растворения лекарства из твердых дисперсий по сравнению с чистой субстанцией. Оптимальными с точки зрения растворимости были ТДС, содержащие 20% и 30% полимера [9].

Pluronic F127 использовался также для создания ТДС с фенофибратом методом сплавления. Исследования полученной ТД методами ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием, рентгеноструктурного анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) не выявили взаимодействия между фенофибратом и Pluronic F127, а показали, что данные вещества образуют простую эвтектическую систему. В данной ТДС скорость растворения фенофибрата была значительно выше по сравнению с чистым лекарственным веществом. Максимальное увеличение скорости растворения наблюдалось из ТДС, содержащих 30 % фенофибрата и 70 % Pluronic F127 [10].

Описана ТДС ловастатина, полученная методом совместного измельчения, в которой в качестве носителя использован не полимер, а низкомолекулярное вещество – ацетилсалициловая кислота. Дифференциальная сканирующая калориметрия, ИК-спектроскопия с Фурье-преобразованием и рентгеноструктурный анализ (РСА) показали, что взаимодействие между лекарственными веществами отсутствует. Ловастатин и ацетилсалициловая кислота формируют простую эвтектическую фазовую диаграмму. Исследования растворения показали, что скорость растворения ловастатина *in vitro*, высвобождаемого из ТДС, содержащих 10, 20, 40 и 60 % ловастатина, была улучшена по сравнению с отдельным лекарственным веществом [11].

С. С. С. Teixeira и соавторами разработана ТД куркумина, содержащая Gelucire® 50/13-Aerosil®, методом распылительного высушивания. ТДС, содержащую 40 % куркумина, исследовали методами ДСК, ИК-спектроскопии и РСА. Растворимость и скорость растворения куркумина в HCl или фосфатном буфере улучшились в 3600 и 7.3 раза соответственно. Ускоренное испытание на стабильность показало, что ТД была стабильной в течение 9 месяцев [12].

Разработана ТД глибенкламида с Neusilin® UFL2, аморфной синтетической форме алюмометасиликата магния, в различных пропорциях. Были охарактеризованы физико-химические и биофармацевтические свойства, а также стабильность четырех различных партий. Определено, что полная дисперсия глибенкламида в аморфном полимере была получена при соотношении лекарственного вещества к Neusilin 1:2.5. Полностью аморфная дисперсия была испытана методами термического и рентгеноструктурного анализа. Аморфные партии были физически и химически стабильными в течение всей продолжительности экспериментов. Физико-химические свойства четырех партий сравнивали со свойствами исходных материалов и физических смесей Neusilin® UFL2 и глибенкламида. Исследования растворимости четырех ТДС показали очень высокую скорость растворения полностью аморфных партий из-за аморфных характеристик данных ТД, очень малого размера частиц и наличия полисорбата 80, который улучшал смачиваемость твердого вещества [13].

К. Punčochová и соавторы использовали магнитно-резонансную томографию, ИК-спектроскопическую визуализацию и Рамановское картирование для изучения механизма высвобождения адрепитанта из многокомпонентных

аморфных ТДС. ТД готовили на основе комбинации двух полимеров – Soluplus, в качестве солюбилизатора, и ПВП, как усилитель растворения. Составы были подготовлены в соотношении Soluplus: PVP 1:10, 1:5, 1:3 и 1:1. Кристаллизация адрепитанта при растворении наблюдалась в различной степени в соотношении полимеров 1:10, 1:5 и 1:3, но увеличение количества Soluplus в составе задерживало начало кристаллизации. Лучшей матрицей для ТД оказался состав вида Soluplus: PVP 1:1, при этом скорость растворения адрепитанта была значительно повышена [14].

Приготовлена и охарактеризована ТД валсартана с использованием β-циклодекстрина в соотношениях 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 для улучшения его растворимости в воде и скорости растворения методом выпаривания растворителя. Составы были исследованы с помощью ДСК, ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием и сканирующей электронной микроскопии. Твердые дисперсии показали заметное улучшение характеристик растворимости и улучшенного высвобождения лекарственного средства. Было обнаружено, что состав валсартан : β-циклодекстрин (1:4) является оптимальным на основании исследования характеристик растворимости и скорости растворения. Полученные результаты показали, что растворимость в воде и скорость растворения были значительно повышены в твердой дисперсии по сравнению с чистым лекарственным веществом. Повышение скорости растворения зависит от природы и количества носителя и увеличивается с увеличением концентрации циклодекстрина [15].

D. Akiladevi и др. были изготовлены ТД парацетамола методами совместного измельчения и сплавления с ПЭГ 4000, ПЭГ 6000 и мочевиной в соотношении лекарственное вещество : полимер 1:1, 1:4 и 1:5. ТД была исследована по следующим показателям: внешний вид, растворимость и растворение *in vitro*. Метод ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием показал, что парацетамол устойчив в ТД. Установлено, что содержание лекарственного вещества является высоким. Приготовленная ТД показала заметное увеличение скорости растворения парацетамола по сравнению с чистой субстанцией. ТДС с ПЭГ 6000 (1:5), изготовленная методом сплавления, показала более высокую скорость растворения (107.26 %) по сравнению с ПЭГ 4000 и мочевиной (1: 4 и 1: 5) [16].

Краснюк И. И. (мл.) и соавторы разработали ТДС эритромицина, синтомицина, амоксицил-

лина тригидрата, ампициллина тригидрата, протионамида, рифампицина, нозепама, бензонала, пармидина, левомицетина. Для получения ТДС использовали ПЭГ 1500, ПВП 10000, β -ЦД. При изготовлении ТД использовали методы «удаления растворителя», совместного измельчения компонентов, «замешивания».

Выявлено, что введение ЛВ в ТДС с ПЭГ приводит к увеличению растворимости и скорости растворения ЛВ в воде. Максимальное увеличение растворимости показано для ТД с бензоналом (в 3.50 раза), рифампицином (в 2.49 раза), ампициллина тригидратом (в 1.73 раза) и синтомицином (в 1.47 раза). Изученные ТДС с ПЭГ растворяются в среднем в 4.00 раза быстрее.

Растворимость ТДС с ПВП возрастала в 2.5 – 3.0 раза. Увеличение растворимости выявлено для твердых дисперсных систем бензонала (в 5.46 раза), рифампицина (в 2.68 раза), левомицетина (в 3.54 раза), протионамида (в 2.56 раза), синтомицина, эритромицина и нозепама (примерно в 2.00 раза), амоксициллина тригидрата (в 1.63 раза). Для ТДС ампициллина тригидрата с ПВП изменения растворимости не было выявлено. Скорость растворения изученных ЛВ из ТД с ПВП увеличивается в среднем в 4.00 раза.

Получение ТДС с β -ЦД оказывает менее выраженное влияние на растворимость и скорость растворения ЛВ. Растворимость полученных в ТД с β -ЦД ЛВ возрастала в среднем в 1.7 раза. Повышение растворимости наблюдалось для ТД: бензонала (в 3.57 раза), рифампицина (в 2.11 раза), нозепама (в 1.9 раза), левомицетина (примерно в 1.5 раза), ампициллина тригидрата, эритромицина и протионамида (не более, чем в 1.35 раза). Скорость растворения изученных ЛВ из ТД с β -ЦД возрастает в среднем в 2.80 раза.

Выявлены механизмы, причины изменения растворимости и скорости растворения ЛВ из ТД. Комплексом физико-химических методов (рентгенофазовый анализ, микрокристаллокопический анализ, ИК-спектроскопия, термический анализ) доказано изменение кристаллической структуры и аморфизация, образование межмолекулярных комплексов, продуктов взаимодействия и полиморфных модификаций изучаемых ЛВ в ТД.

Разработаны твердые ЛФ (таблетки и капсулы) с ТДС эритромицина, левомицетина и рифампицина. В качестве носителя ТД использовался ПВП. Изучение высвобождения ЛВ из модельных таблеток и капсул показало, что введение ТД изучаемых ЛВ с ПВП в таблетки и капсулы повышает фармацевтическую доступность ЛВ [17–30].

Л. П. Сунцовой и соавторами получены и исследованы свойства ТДС на основе флавоноидов генистеина, дигидрохверцетина, рутина. В качестве носителей были использованы карбонаты кальция и магния и природный полисахарид арабиногалактан (АГ). ТД получали путем механической обработки смесей порошков. В механохимически обработанных смесях происходит уменьшение теплот плавления и интенсивностей рефлексов РФА, происходит частичная потеря кристалличности твердых фаз флавоноидов. Смещение равновесия в сторону ионизованных молекул путем использования субстанций карбонатов кальция и магния повышает общую концентрацию флавоноидов в растворе. В результате механической обработки флавоноидов с АГ происходило диспергирование их молекул в матрицу водорастворимого полисахарида, что способствовало их ускоренному высвобождению в раствор и образованию межмолекулярных комплексов при гидратации [31–33].

И. В. Ковалевской и др. были изучены свойства ТДС тиоктовой кислоты с водорастворимыми высокомолекулярными веществами (ВМС), полученных методом удаления растворителя. Исследованы форма и размер частиц образцов ТД с полиэтиленгликолем 6000, поливинилпирролидоном, шеллаком, карбополом марок 934, 980, Ultrez 21, их степень гигроскопичности, показатели растворения тиоктовой кислоты, технологические свойства. Было установлено, что наиболее перспективным носителем для ТДС тиоктовой кислоты является ПЭГ-6000, который обеспечивает улучшение растворения субстанции в 5 раз, имеет более высокие показатели сжимаемости, сыпучести, прочности [34].

М. Л. Ткаченко с соавторами изучены фазовые равновесия составов твердой первичной конденсированной системы ибупрофена с трисамином, а также вторичной системы образованного соединения (ибутрис) с трисамином. По данным ДСК и визуально-политермического анализа построена фазовая диаграмма состояния. По типу физико-химического взаимодействия данная система относится к простым эвтектикам, которая реализуется при соотношении ибутрис : трисамин — 53 : 47 % по массе с температурой плавления 134 °С. Показано, что для эвтектического состава системы «ибутрис – трисамин» характерна экстремальная растворимость (более чем в 200 раз) и скорость растворения (примерно в 8 раз) ибупрофена, по сравнению с параметрами чистой субстанции [35, 36].

Изучены фазовые равновесия твердой системы бутадииона с трисамином с использованием ДСК и визуально-политермического анализа. Установлено, что при соотношении бутадииона с трисамином 71.8 : 28.2 % по массе происходит образование соединения бутатрис, которое взаимодействует с исходными веществами (бутадиионом и трисамином) по типу простых эвтектик. При изучении растворимости приготовленных бинарных образцов с трисамином установлено, что растворимость бутадииона из образца бутатрис при температуре 37 °С почти в 100 раз выше характерной для субстанции бутадииона в аналогичных условиях, а для эвтектического состава бутатрис — трисамин она выше в 170 раз, достигая величины 1.2 г на 100 г воды в пересчете на бутадиион. Показано, что скорость высвобождения бутадииона из образцов бутатрис в 10 раз, а из образца эвтектики бутатрис — трисамин более чем в 20 раз выше по сравнению со скоростью выхода бутадииона из образца чистой субстанции [37,38].

В. В. Грих изучено влияние ТДС на процесс растворения нифедипина. В качестве полимера-носителя были использованы ПВП-10000 в соотношении 1:1-2, а также ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 в соотношении 1:3. ТДС были получены методом «удаления растворителя». Разработаны составы мазей нифедипина на гидрофильной и дифильной основах, а также гидрогели на основе гелеобразователя карбопола [39–49].

Таким образом, использование в фармацевтической технологии лекарственных веществ, включенных в твердые дисперсные системы, позволяет увеличить растворимость и скорость растворения фармацевтических субстанций, оптимизировать технологические свойства, а также улучшить биофармацевтические параметры лекарственного препарата, обеспечить его оптимальную стабильность. Применение твердых дисперсий в медицине и фармации обусловлено возможностью оптимизации высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, повышения биодоступности и усиления фармакологической активности лекарственного вещества за счет увеличения его растворимости и скорости высвобождения из лекарственной формы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Список литературы

1. Sekiguchi K., Obi N. Studies on absorption of eutectic mixtures: a comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.* 1961;9: 866–872. DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.9.866>
2. Теслев А. А. К вопросу применения твердых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств. *Фармацевтические технологии и упаковка.* 2014;2: 18–21.
3. Debjit Bhowmik, Harish G., Duraivel S., Pragathi Kumar B., Vinod Raghuvanshi, Sampath Kumar K. P. Solid dispersion – a approach to enhance the dissolution rate of poorly water soluble drugs. *The Pharma Innovation Journal.* 2013;1(12): 24–38.
4. Manoj Kumar Sarangi, Neha Singh. A Comparative study of solubility enhancement of aceclofenac by solid dispersion technique using several polymers. *J. Appl. Pharm.* 2018;10(1): 1–11. DOI: <https://doi.org/10.4172/1920-4159.1000259> Available at: <https://www.longdom.org/abstract/a-comparative-study-of-solubility-enhancement-of-aceclofenac-by-solid-dispersion-technique-using-several-polymers-17207.html>
5. Muralidhar S., Devala Rao G., Krishna Murthy M., Kiran Kumar K., Kranthi Teja K., Syed Khaja Nawaj, Narayana T. V. Enhancement of dissolution rate of etoricoxib through solid dispersion technique. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2011;1(5): 129–132.
6. Nadia Saffoon, Yeakuty Marzan Jhanker, Naz Hasan Huda. Dissolution profile of ibuprofen solid dispersion prepared with cellulosic polymers and sugar by fusion method. *S. J. Pharm. Sci.* 2011;4(1): 31–37. DOI: <https://doi.org/10.3329/sjps.v4i1.8864>
7. Maniruzzaman M., Islam M. T., Halsey S., Amin D., Douroumis D. Novel controlled release polymer-lipid formulations processed by hot melt extrusion. *AAPS PharmSciTech.* 2016;17(1): 191–199. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0470-2>
8. Ochi M., Kimura K., Kanda A., Kawachi T., Matsuda A., Yuminoki K., Hashimoto N. Physicochemical and pharmacokinetic characterization of amorphous solid dispersion of meloxicam with enhanced dissolution property and storage stability. *AAPS PharmSciTech.* 2016;17(4): 932–939. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0422-x>
9. Karolewicz B., Gajda M., Gorniak A., Owczarek A., Mucha I. Pluronic F127 as a suitable carrier for preparing the imatinib base solid dispersions and its potential in development of a modified release dosage forms. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2017;130(1): 383–390. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6139-1>
10. Karolewicz B., Gajda M., Pluta J., Gorniak A. Dissolution study and thermal analysis of fenofibrate–Pluronic F127 solid dispersions. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2016;125(2): 751–757. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10973-015-5013-2>

11. Gorniak A., Gajda M., Pluta J., Czapor-Irzbek H., Karolewicz B. Thermal, spectroscopic and dissolution studies of lovastatin solid dispersions with acetylsalicylic acid. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2016;125(2): 777–784. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10973-016-5279-z>
12. Teixeira C. C. C., Mendonza L. M., Bergamaschi M. M., Queiroz R. H. C., Souza G. E. P., Antunes L. M. G., Freitas L. A. P. Microparticles containing curcumin solid dispersion: stability, bioavailability and anti-inflammatory activity. *AAPS PharmSciTech.* 2016;17(2): 252–261. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0337-6>
13. Censi R., Gigliobianco M. R., Dubbini A., Malaj L., Di Martino P. New nanometric solid dispersions of glibenclamide in neusilin® UFL2. *AAPS PharmSciTech.* 2016;17(5): 1204–1212. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0457-z>
14. Punčochová K., Ewing A. V., Gajdošová M., Pekárek T., Beránek J., Kazarian S. G., Štěpánek F. The combined use of imaging approaches to assess drug release from multicomponent solid dispersions. *Pharm. Res.* 2017;34(5): 990–1001. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-016-2018-x>
15. Sapkal S. B., Shinde S. A., Darakhe R. A., Shrikhande V. N. Solid dispersion of valsartan for solubility improvement using β -cyclodextrin. *MOJ Bioequiv Availab.* 2018;5(6): 313–319. DOI: <https://doi.org/10.15406/mojbb.2018.05.00121>
16. Akiladevi D., Shanmugapandiyan P., Jebasingh D., Sachinandhan Basak. Preparation and evaluation of paracetamol by solid dispersion technique. *Int. J. Pharm.* 2011;3(1): 188–191. Режим доступа: <https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol3Issue1/1053.pdf>
17. Краснюк И. И. (мл.), Арзамасцев А. П., Попков В. А., Решетняк В. Ю., Краснюк И. И. *Патент* № 2261087 РФ. 2005.
18. Краснюк И. И. (мл.) Влияние твердых дисперсий на растворимость антибиотиков. *Химико-фармацевтический журнал.* 2009;43(4): 48–50.
19. Краснюк И. И. (мл.) Повышение биодоступности лекарственных форм с применением твердых дисперсий. *Автореферат дисс. ... доктора фарм. наук.* М.: 2010. 48 с. Режим доступа: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01004609020#?page=1>
20. Краснюк И. И. (мл.) Определение растворимости синтомицина в твердых дисперсиях. *Химико-фармацевтический журнал.* 2010;44(1): 27–34.
21. Краснюк И. И. (мл.), Лапшова А. С., Хабриев Р. У., Попков В. А., Решетняк В. Ю., Зверева С. О., Краснюк О. И. Изучение растворимости эритромицина из твердых дисперсий. *Химико-фармацевтический журнал.* 2009;43(11): 36–43.
22. Краснюк И. И. (мл.), Лапшова А. С., Хабриев Р. У., Попков В. А., Решетняк В. Ю., Зверева С. О., Краснюк О. И. Повышение растворимости мезапама путем получения его твердых дисперсий. *Химико-фармацевтический журнал.* 2010;44(11): 25–29.
23. Краснюк И. И. (мл.), Манахова О. В., Хабриев Р. У., Попков В. А., Решетняк В. Ю., Краснюк О. И. Повышение растворимости феназепама путём получения его твердых дисперсий. *Химико-фармацевтический журнал.* 2010;44(5): 42–45.
24. Краснюк И. И. (мл.), Попков В. А., Решетняк В. Ю., Сковпень Ю. В. Повышение биодоступности малорастворимых лекарственных веществ с использованием твердых дисперсий. *Российский медицинский журнал.* 2005;6: 34–37.
25. Краснюк И. И. (мл.), Попков В. А., Решетняк В. Ю., Сковпень Ю. В. Влияние твердых дисперсий на растворимость лекарственных веществ. *Фармация.* 2004;1: 17–21.
26. Краснюк И. И. (мл.), Тарханова В. В. Повышение растворимости оксазепам с применением вспомогательных веществ (полиэтиленгликолей). *Военно-медицинский журнал.* 2009;330(3): 69–70.
27. Краснюк И. И. (мл.), Хабриев Р. У., Попков В. А., Решетняк В. Ю., Лапшова А. С. Применение твердых дисперсий в лечении и профилактике инфекционных заболеваний. *Российский медицинский журнал.* 2009;2: 42–44.
28. Попков В. А., Решетняк В. Ю., Краснюк И. И., Сковпень Ю. В. Твердые дисперсии с полиэтиленгликолями в фармации. *Фармация.* 2005;3: 39–42.
29. Хабриев Р. У., Попков В. А., Краснюк И. И., Краснюк И. И. (мл.) Основные принципы классификации лекарственных форм. *Химико-фармацевтический журнал.* 2009;43(2): 51–56.
30. Хабриев Р. У., Попков В. А., Решетняк В. Ю., Краснюк И. И. (мл.), Манахова О. В. Повышение растворимости ангиопротектора методом твердых дисперсий. *Химико-фармацевтический журнал.* 2009;43(8): 45–49.
31. Душкин А. В., Метелева Е. С., Чистяченко Ю. С., Халиков С. С. Механохимическое получение и свойства твердых дисперсий, образующих водорастворимые супрамолекулярные системы. *Фундаментальные исследования.* 2013;1: 741–749.
32. Душкин А. В., Сунцова Л. П., Халиков С. С. Механохимическая технология для растворимости лекарственных веществ. *Фундаментальные исследования.* 2013;1-2: 448–457.
33. Сунцова Л. П., Метелева Е. С., Душкин А. В. Механохимическое получение и исследование водорастворимых композиций на основе флавоноидов – генистеина, дигидрокверцетина, рутина. *Фундаментальные исследования.* 2014;11–10: 2174–2179.
34. Ковалевская И. В., Рубан О. А., Кутовая О. В. Исследование свойств твердых дисперсий тиоктовой кислоты, полученных жидкофазным методом. *Вестник фармации.* 2018;1(79): 47–53.

35. Ткаченко М. Л., Жнякина Л. Е., Космынин А. С. Физико-химические исследования твердых смесей кофеина и парацетамола. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003;37(8): 34–36.

36. Ткаченко М. Л., Жнякина Л. Е., Мощенский Ю. В., Смелова С. Г. Исследование твердых дисперсий ибупрофена с трисамином в качестве гидрофильного носителя. *Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация*. 2007;1: 53–60. Режим доступа: <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2007/01/2007-01-09.pdf>

37. Ткаченко М. Л., Жнякина Л. Е., Космынин А. С. Особенности растворения в системе «парацетамол — кислота аминокaproновая». *Химико-фармацевтический журнал*. 2002;36(11): 55–56.

38. Ткаченко М. Л., Смелова С. Г., Жнякина Л. Е., Павлова Л. В. Твердые дисперсии бутадiona с трисамином в качестве гидрофильного носителя. *Фармация*. 2006;3: 31–35.

39. Беляцкая А. В., Краснюк И. И., Краснюк И. И. (мл.), Степанова О. И., Грих В. В., Растопчина О. В., Янкова В. Г. Использование готовых лекарственных препаратов при экстемпоральном изготовлении мягких лекарственных форм. *Фармация*. 2017;4: 28–32.

40. Грих В. В. Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий. *Автореферат дисс. ... канд. фарм. наук*. М.: 2018. 24 с.

41. Грих В. В., Беляцкая А. В., Краснюк И. И. (мл.), Степанова О. И., Краснюк И. И. Изучение растворимости производного 1,4-дигидропиридина в присутствии поливинилпирролидона-10000 в твердых дисперсиях. *«Перспективы развития биологии, медицины и фармации»: Материалы V Международной научной конференции молодых ученых и студентов, 8–9 декабря 2017*. Шымкент: 2017. с. 157.

42. Грих В. В., Краснюк И. И., Беляцкая А. В., Степанова О. И. Изучение растворимости нифедипина в присутствии полиэтиленгликоля в твердых дисперсиях. *«Актуальные проблемы современной медицины и фармации»: Сборник тезисов докладов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, 2017*, Минск. Минск: БГМУ; 2017. с. 1531.

43. Грих В. В., Краснюк И. И. (мл.), Краснюк И. И., Беляцкая А. В., Степанова О. И., Кошелева Т. М., Овсянникова Л. В., Плахотная О. Н., Король Л. А., Галайко А. Н. Перспективы применения твёрдых дисперсий метилурацила в медицине и фармации. *Фармация*. 2016;5: 9–13.

44. Грих В. В., Краснюк И. И. (мл.), Беляцкая А. В., Степанова О. И., Краснюк И. И., Овсянникова Л. В., Кошелева Т. М. Изучение оптических свойств растворов производного 1,4-дигидропиридина и его

твёрдых дисперсий с полимером. *«Фармобразование»: Материалы VII Международной научно-методической конференции, 28–30 марта 2018, Воронеж*. Воронеж: 2018. с. 423–425.

45. Грих В. В., Краснюк И. И. (мл.), Степанова О. И., Беляцкая А. В., Краснюк И. И., Краснюк О. В. *Патент № 2629843 РФ*. 2017.

46. Грих В. В., Краснюк И. И. (мл.), Степанова О. И., Беляцкая А. В., Краснюк И. И., Атякшин Д. А. *Заявка РФ на изобретение № 2017139594*. 2017.

47. Грих В. В., Краснюк И. И. (мл.), Степанова О. И., Беляцкая А. В., Краснюк И. И., Тарасов В. В., Козин Д. А., Нестеренко Е. Разработка мягких лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;1(22): 36–38.

48. Краснюк И. И. (мл.), Беляцкая А. В., Краснюк И. И., Степанова О. И., Овсянникова Л. В., Грих В. В., Алленова Т. М., Одинцова Е. Б. Перспективы применения твёрдых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации. *Фармация*. 2016;6: 7–11.

49. Краснюк И. И. (мл.), Беляцкая А. В., Никулина О. И., Краснюк И. И., Харитонов Ю. Я., Грих В. В. Биофармацевтические аспекты применения твёрдых дисперсий. В кн.: *Эпоха в фармации*. А. И. Тенцова (ред.) М.: Перо; 2014. с. 62–66.

Информация об авторах

Силаева Софья Юрьевна, аспирант кафедры управления и экономики фармации и фармакогнозии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: sophiasilaeva@yandex.ru. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3007-6271>

Беленова Алена Сергеевна, к. б. н, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: alenca198322@mail.ru. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9036-7302>

Сливкин Алексей Иванович, д. фарм. н, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Чупандина Елена Евгеньевна, д. фарм. н, профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармакогнозии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: chupandina@vsu.ru

Нарышкин Савва Русланович, аспирант кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А. П. Нелюбина, Первый

Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; e-mail: lonely.sloka@yandex.ru.

Краснюк Иван Иванович (мл.), д. фарм. н, профессор, заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А. П. Нелюбина, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский

Университет), Москва, Российская Федерация; e-mail: krasnyuk.79@mail.ru. ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Краснюк Иван Иванович, д. фарм. н, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии Института фармации им. А. П. Нелюбина, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; e-mail: krasnyuki@mail.ru.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.