

Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных препаратов

Бочков П.О., Шевченко Р.В., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Жердев В.П.
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва

Резюме. Рассматривается влияние таких факторов, как вспомогательное вещество, тип и общий физико-химический характер лекарственной формы, некоторые технологические приемы производства лекарственных форм на биологическую доступность лекарственных препаратов. Влияние перечисленных факторов рассмотрено на примерах препаратов, используемых в медицинской практике.

Ключевые слова: фармакокинетика, биологическая доступность, вспомогательные вещества, системы контролируемого высвобождения препарата, твердые дисперсные системы

Factors, effecting on drug bioavailability

Bochkov P., Shevchenko R., Litvin A., Kolyvanov G., Zherdev V.
FSBSI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Abstract. Effects such as excipients, type and general physico-chemical properties of drug form, some of technological manufacturing approaches of the drug forms on bioavailability were consider. Effects of the above-listed factors on the examples used in medical practice were demonstrated.

Keywords: pharmacokinetics, bioavailability, excipients, drug delivery systems, solid dispersion systems

Автор, ответственный за переписку:

Жердев Владимир Павлович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель наук РФ, зав. лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; тел.: + 7 (495) 601-21-57; e-mail: zherdevpharm@mail.ru

1. Влияние вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества (ВВ), обладая определёнными физико-химическими свойствами и постоянно контактируя с лекарственным веществом (ЛВ), в зависимости от условий, могут оказывать различное влияние [1, 2]. Являясь неактивными с фармакологической точки зрения, ВВ так или иначе, воздействуют на систему «ЛВ–макроорганизм» [3]. Так, например, изучено ингибирование пропиленгликолем микросомального цитохрома Р450, а также приведены единичные исследования по изучению влияния поливинилпирролидона (ПВП) на иммобилизацию ферментов [4]. Изучена относительная биодоступность (БД) полимерных частиц тамоксифена на основе ПВП после перорального введения препарата крысам. Значение относительной БД лекарственной формы (ЛФ) на основе наночастиц тамоксифена составило 166%, также отмечено увеличение C_{\max} этого ЛВ более чем в два раза [13].

На терапевтическую эффективность лекарств влияет взаимодействие как между ВВ и ЛВ, так и между основными компонентами лекарств и составными частями пищи, белками крови биологическими секретами и другими тканями организма, поскольку фармакологическое действие лекарственных препаратов обуславливается только действующим веществом. Образующиеся комплексы ЛВ–ВВ отличаются от самих субстанций растворимостью,

стабильностью, абсорбцией, размером частиц, скоростью растворения, способностью к диффузии и прохождению через биологические мембраны [5]. Увеличение растворимости может быть достигнуто в числе прочего увеличением удельной площади поверхности ЛВ, которая подвергается воздействию водной среды. Рядом авторов проведены исследования по определению эффективных количеств ВВ — дезинтегрантов, обеспечивающих распадаемость ЛФ, и их оптимального соотношения в ЛФ [8]. Установлено, что оптимальным количеством является содержание дезинтегранта около 10%, однако в некоторых случаях содержание данных ВВ может быть увеличено до 30% [9].

К основным типам взаимодействия между ЛВ и ВВ относят образование химических связей различной природы (сил Ван-дер-Ваальса, водородных и ковалентных связей), а также соединений включения (СВ) [5]. Так, широкое применение в области направленной доставки ЛВ находят циклодекстрины (ЦД) [6], которые представляют собой циклические олигополисахариды, состоящие из молекул глюкозы, соединённых α -(1-4)-гликозидными связями. Особенности строения ЦД заключается в образовании более гидрофобной центральной полости и гидрофильной внешней оболочки. Внутренний размер полости ЦД составляет 70–90 нм, что позволяет им образовывать комплексы включения с различными соединениями. По своему строению ЦД напоминают каликсарены,

циклофаны и краун-эфиры [7]. Стоит отметить, что при размещении «гостевой» молекулы в центральной полости ЦД ковалентной связи не образуется.

В ряде исследований показано повышение БД и ускорение процесса высвобождения ЛВ при введении в состав ЛФ ПВП [10]. Так, высвобождение *in vitro* бензнидазола и вальдекоксиба зависят от природы и количества ВВ, входящего в состав ЛФ [11, 12]. В результате проведённых исследований по изучению влияния ВВ (ПВП, ПЭГ) на процесс высвобождения бензнидазола установлено, что введение ПВП в состав ЛФ приводит к высвобождению в течение 1 ч 85% ЛВ, тогда как без добавления ПВП за 1 ч растворяется около 10 % бензнидазола.

В случае таблетированных ЛФ, полимеры могут быть использованы в качестве связующих веществ (например, ПВП, производные целлюлозы и др.). М.А. Мотюх и соавт. [17] исследовали влияние пяти связующих веществ (в т.ч. ПВП, желатина и производных целлюлозы), а также их концентраций (1, 2, 4 и 6%) на свойства таблетированных ЛФ. Установлено, что увеличение количества связующего вещества в таблетке приводит к увеличению ее массы и времени распадаемости. Наименьшее время распадаемости установлено при использовании ПВП в 1% концентрации, в то время как таблетки, содержащие 6% желатина, показали наибольшую устойчивость. В случае использования ПВП отмечается наибольшая степень высвобождения ЛВ за счёт высокой растворимости данного полимера в воде. Однако увеличение содержания ПВП в таблетке ведёт к уменьшению высвобождения препарата.

Изучено влияние ПВП на растворимость фелодипина и итраконазола, относящихся ко II классу биофармацевтической классификационной системы (БКС) [18]. Показано увеличение растворимости фелодипина. В то же время растворимость итраконазола при добавлении ПВП снизилась. Эти данные согласуются с результатами исследования фармакокинетики итраконазола на здоровых добровольцах после приёма препарата внутрь [19]. Установлено, что относительная БД таблеток итраконазола, полученных с ПВП, самая низкая по сравнению с другими экспериментальными прописями на основе ВМС. ПЭГ и твин 80, наряду с ПВП, также оказывают большое влияние на БД ЛВ [20, 21].

Исследовано влияние совместного использования ПЭГ-4000 и ПВП на растворение вальдекоксиба как в физических смесях, так и в составе полимерных частиц. Высвобождение препарата за 20 мин составило около 90% от исходного количества. Степень высвобождения препарата при отдельном использовании полимеров в качестве ВВ в том же соотношении составила около 80%. Авторы так же отмечают, что при отдельном использовании ПЭГ-4000 за 20 мин возможно высвобождение около 100% препарата, однако такая эффективность высвобождения

может быть достигнута лишь с увеличением соотношения полимер — вальдекоксиб до 10:1 [22].

Известно, что конъюгаты ПЭГ—ЛВ накапливаются в опухолевых новообразованиях. Подобный эффект наблюдается при пассивном накоплении липосом и макромолекулярных ЛВ ввиду отсутствия лимфатического дренажа в опухолевых новообразованиях, а также их повышенной васкуляризационной проницаемости [24].

Направленная доставка ЛВ опосредовано осуществляется его продолжительным пребыванием в кровяном русле. С целью создания пролонгированной ЛФ паклитаксела синтезированы наночастицы на основе хитозана, покрытые ПЭГ, при этом способные инкапсулировать различные гидрофобные ЛВ [25]. Использование подобных систем направленной доставки позволяет предотвратить фагоцитарный захват путём замедления процесса опсонизации белками крови [26], и как следствие происходит увеличение БД ЛВ. На различных линиях клеток рака также оценивали эффективность захвата и *in vitro* цитотоксичность полученных наночастиц. Полученные результаты дают основание предположить, что комбинированное покрытие на основе хитозана и ПЭГ возможно является значительным шагом на пути разработки длительно циркулирующих систем целенаправленной доставки ЛВ к опухоли.

Создание конъюгата ПЭГ—флоридзин позволило улучшить фармакологический эффект и снизить токсичность препарата по сравнению с немодифицированной субстанцией флоридзина [21]. Показано увеличение растворимости и эффективности направленной доставки амфотерицина В в виде его конъюгата с ПЭГ.

Проведено изучение конъюгата ПЭГ с налоксом в рамках I стадии клинических исследований. Установлено снижение побочных эффектов опиоидной терапии, а также активизация периферических опиоидных рецепторов. При этом выявлено отсутствие влияния препарата на ЦНС и его проникновения через ГЭБ [20].

Исследованы, покрытые ПЭГ, наночастицы паклитаксела на основе соевого фосфатидилхолина и глицероладиолеата, обладающих низкой токсичностью. Для наночастиц установлено двухфазное пролонгированное высвобождение ЛВ. Помимо эффекта пролонгации препарата по отношению к коммерчески доступной ЛФ установлено двукратное увеличение его БД [25].

Включение неорганических солей в состав таблетированных ЛФ (таких как карбонат или калия бикарбонат) препятствует желатированию, что, в свою очередь, сказывается на увеличении скорости растворения. Желатирование может не оказывать существенного влияния на распадаемость ЛФ, в случае, если таблетка распадается на мелкие фрагменты. Размер этих отдельных частиц и будет наиболее

важным фактором, определяющим растворение: с уменьшением размера частиц, увеличивается растворение [31].

Важным фактором при создании ЛФ на основе твёрдых дисперсных систем (ТДС) являются ВВ, включаемые в их состав. Часто, использование нескольких ВВ является более предпочтительным по сравнению с их использованием по отдельности [32]. Современные подходы в изготовлении материалов представляют значительный интерес ввиду возможности улучшения их физических свойств без внесения изменений в химический состав [33].

Получена ТДС карведиола на основе Soluplus®, которая в дальнейшем была использована для получения твёрдых ЛФ на основе маннитола и других полимерных ВВ (в т.ч. Pearlitol Flash®, Pharmaburst® и Ludiflash®) [34]. Основываясь на времени распадаемости (которое составило 36,5 с) и количестве вещества, высвобождающегося через 30 мин (94,46%), Pearlitol Flash® (в сочетании с крахмалом и маннитолом) был выбран в качестве наиболее подходящего наполнителя.

Выявлена зависимость между концентрацией ПЭГ-6000, используемого в качестве носителя ТДС, и свойствами ЛФ диазепама, полученной методом влажного гранулирования. Как и ожидалось, время распадаемости ЛФ возросло, однако, так же увеличилось и высвобождение препарата из-за увеличения его водной растворимости, как функции зависимости от возрастания концентрации ПЭГ-6000 [35].

Изучен эффект влияния ПВП и гидроксипропилметилцеллюлозы на процесс изготовления ТДС модельного вещества UC781. В случае использования ПВП установлено более быстрое высвобождение препарата, в то время как гидроксипропилметилцеллюлоза обеспечивала постепенное растворение за счёт образования желатированной матрицы. Время распадаемости таблеток в случае использования ПВП было меньше (3 мин 28 с) в сравнении с использованием гидроксипропилметилцеллюлозы, когда время распадаемости ЛФ в наиболее удачной композиции составило 9 мин 2 с [36].

При изготовлении таблетированных ЛФ на основе ТДС часто используют водорастворимые наполнители, такие как маннитол или лактоза для обеспечения хорошей смачиваемости в сочетании с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ). Включение такого типа ВВ позволяет предотвратить образование желатированной матрицы, что в ряде случаев приводит к увеличению БД используемой ЛФ [37]. Так, получена ТДС ибипинабанта на основе ПВП. Было изучено влияние различных полимеров в качестве наполнителей (лактоза, маннитол и МКЦ) на физические характеристики полученных ЛФ. По результатам исследования полученных свойств ЛФ, МКЦ была выбрана в качестве наиболее подходя-

щего наполнителя, что также соответствует ее наибольшей практичности с точки зрения технологического процесса [38].

Большое число работ посвящено изучению влияния ВВ на БД и специфическую активность лекарственных препаратов [39–42]. Анализ приведённых данных свидетельствует о необходимости проведения исследований, направленных на выявление влияния ВВ не только на технологические свойства, но и на процессы всасывания и элиминации ЛВ. В связи с этим, использование ВВ представляется довольно сложной и весьма актуальной проблемой, требующей научно обоснованного подхода к выбору ВВ с целью повышения терапевтической активности лекарственных препаратов.

Образование СВ позволяет вводить ЛВ, которые при комнатной температуре являются жидкостями, в виде твёрдых ЛФ [48]. ЦД также используются для маскирования вкуса, запаха, цвета ЛВ [49]. Описано снижение кишечной токсичности доцетаксела при использовании его СВ с β -циклодекстрином (БЦД) [50]. СВ с БЦД получают различными методами: получением физической смеси, высаживанием, использованием высоких давлений и лиофильной сушкой [51]. В литературе достаточно полно отражено влияние образования СВ на повышение биодоступности ЛВ [52].

Изучена возможность увеличения относительной БД ацикловира за счёт образования СВ с БЦД. Относительная БД ацикловира составляет 15–30% вследствие его низкой растворимости и/или механизма насыщаемого всасывания, которое происходит в малом кишечнике пассивно, с большими колебаниями и неполно. Ацикловир, его комплекс (1:1) с БЦД и смесь ацикловира с СВ (50:50) в виде водной суспензии вводили крысам-самцам внутрибрюшинно в дозах, эквивалентной дозе ацикловира 75 мг/кг. Когда ацикловир поступает в системный кровоток, 9–33% ЛВ связывается с белками плазмы крови независимо от достигаемой концентрации. Сравнение максимальной концентрации (C_{max}) ацикловира в плазме крови крыс после введения трёх прописей показало отсутствие статистически значимых различий между ацикловиром и комплексом, ацикловиром и смесью ацикловир/комплекс и комплексом ацикловира/комплекс смесь (тест Манна–Уитни). По скорости элиминации ацикловир и смесь не отличаются друг от друга (практически одинаковые константы скорости элиминации). При сравнении AUC_{0-280} трёх препаратов в тесте Фридмана, можно увидеть отсутствие статистически значимых различий между ацикловиром и комплексом. Однако существуют статистически достоверные различия между ацикловиром и смесью ацикловир/комплекс и между комплексом и смесью ацикловир/комплекс. Относительная биодоступность комплекс/ацикловир составила 1,21 и смесь/ацикловир — 1,51 [53].

2. Влияние технологических приемов получения лекарственных форм на биологическую доступность лекарственных препаратов

С целью повышения относительной БД противоопухолевого средства SKLB610 (принадлежащего ко II классу БКС) изучена возможность изготовления наносuspензии (НС). Установлено, что скорость растворения ЛВ сильно возросла в случае использования его НС в сравнении с оригинальным ЛВ. Изучение фармакокинетики на крысах после перорального введения показало повышение относительной БД НС SKLB610 в 2,6 раза по сравнению с исходным ЛВ [10]. Подобный подход реализован в работе [14] для повышения относительной БД труднорастворимого в воде фитохимического компонента хонокиола. Авторы отмечают более быстрое и в то же время равномерное высвобождение препарата из НС в опытах *in vitro*. Определение относительной БД препарата на крысах показало увеличение значения C_{max} в 3,94 раза, а также рост $AUC_{(0-t)}$ в 2,2 раза. В случае применения НС хонокиола отмечается также изменение распределения препарата в тканях.

Возросла скорость и степень растворения в случае НС бифендата, полученной методом микропсевдооживления с комбинированным осаждением. НС препарата продемонстрировали повышенную скорость растворения и более высокую растворимость при насыщении. Изучение относительной БД показало увеличение значения $AUC_{0-\infty}$ в 17,18 раза. При этом распределение ЛВ по тканям показало, что НС бифендата главным образом захватывалась ретикуло-эндотелиальной системой органов и особенно печенью [15].

Показано, что НС можно использовать для офтальмологической доставки ЛВ. Так, разработана НС гидрокортизола (ГК) с использованием микропсевдооживленного наноосаждения. Местную (глазную) БД НС ГК определяли на белых кроликах, используя в качестве контроля раствор ГК. Действие ГК поддерживалось на протяжении 9 ч после введения НС по сравнению с раствором ГК (5 ч). Осажденная и измельченная НС достигли сопоставимых значений AUC_{0-9} , которые превышали значение аналогичного параметра раствора ГК в 2 раза [16].

Для улучшения характеристик растворения и повышения БД труднорастворимого ЛВ — глимеперида были приготовлены нанокристаллические гранулы для перорального применения. Подробно изучены такие важные технологические переменные, как наличие стабилизаторов, влияние подводимой мощности и длительности обработки ультразвуком на средний размер частиц ЛВ и коэффициент полидисперсности. В опытах *in vitro* показано, что капсулы с нанокристаллическим глимеперидом быстрее растворялись по сравнению с коммерческим препаратом

и капсулами, содержащими микронизированное ЛВ. В исследованиях *in vivo* продемонстрировано значительное повышение БД капсул с нанокристаллическим глимеперидом по сравнению с коммерческим препаратом и микрокристаллическими капсулами, что может снизить риск побочных эффектов за счёт уменьшения либо дозы, либо частоты приёма препарата [23].

Для связывания ЛВ с полимерами применяют как целенаправленное присоединение, так и получение продуктов непосредственного взаимодействия полимеров с ЛВ. Продукты непосредственного взаимодействия ЛВ с водорастворимыми полимерами характеризуются меньшей прочностью, что облегчает высвобождение вещества в организме [54, 55]. Также, увеличение срока циркуляции ЛВ в кровяном русле возможно за счёт замедления его метаболизма, либо путём изменения характера микроциркуляции [25]. В качестве полимеров, пригодных для создания ЛВ такого типа используют ПВС, ПВП, полиэтиленоксиды, полиакриламид, декстран, производные целлюлозы и ЦД [56–58].

Альбендазол (АБА) очень трудно растворим в воде. АБА способен образовывать с гидроксипропил- β -циклодекстрином (ГП—БЦД) комплексы включения, которые способны увеличивать растворимость ЛВ в воде [59]. Между ГП—БЦД и лимонной кислотой существует синергическое действие. Комбинация ГП—БЦД (200 мМоль) и лимонной кислоты (50 мМоль) растворяет 1,5 мг АБА в 1 мл. На овцах проведена оценка раствора СВ и АБА с ГП—ЦД и суспензии АБА. Отмечено значительное увеличение относительной БД после введения раствора, содержащего комплекс АБА—ГП—ЦД. Определение проводили по концентрациям сульфоксида АБА в плазме крови животных. Площадь под кривой ($AUC_{0-\infty}$) раствора была на 37% выше аналогичного параметра для суспензии. Более того, C_{max} раствора была в 2 раза выше, чем у суспензии, а время достижения C_{max} сократилось.

Изучена относительная БД комплекса артемисинина с β - и γ -ЦД в сравнении с коммерчески доступной ЛФ препарата. Изучение проводили на 12 здоровых добровольцах по рандомизированной перекрестной схеме. Для $AUC_{0-\infty}$, C_{max} и T_{max} были установлены статистически достоверные различия в случае сравнения комплексов артемисинин—ЦД с коммерчески доступной ЛФ. Сравнение указанных выше фармакокинетических параметров показало, что относительная БД в случае использования комплексов артемисинина с β - и γ -ЦД выше. В то же время различий между фармакокинетическими параметрами комплексов с β - и γ -ЦД обнаружено не было [60].

Наиболее изученными и широко используемыми коллоидными носителями являются липосомы, представляющие собой замкнутые пузырьки, сформированные из фосфолипидных слоев. Липосомы

используют для направленной доставки веществ различной природы (как гидрофильных, так и липофильных). Направленная доставка с использованием липосом позволяет изменять как распределение включенных в них ЛВ в органах и тканях, так и эффективность их доставки к определённым органам и тканям [61, 62].

Описаны полимерные структуры, такие как гомополимеры [63], блочные сополимеры [64], микрогели, гидрогели [65], микро- и наночастицы [66], и полимерные щётки [67], а также перечислены их важные характеристики, которые определяют различное поведение данных структур в растворах. На основе таких контролируемых свойств построены различные рН-зависимые полимерные системы, используемые как для направленной доставки лекарств, так и в иных целях [68].

Вариативность синтеза полимерных материалов позволяет получать композиты, чувствительные сразу к нескольким факторам окружающей среды (рН, температура, воздействие магнитного поля). Авторы работы [67] синтезировали композит на основе рН-чувствительного мономера сульфаметазина метакрилата и амфифильного двухблочного сополимера D, L-лактид/ε-лактона, который при связывании с полиэтиленгликолем образует биodeградируемый и термочувствительный материал.

Липосомы и поликатионы являются двумя основными классами химических (невирусных) систем доставки гена, способных конденсировать ДНК с последующей направленной доставкой в определённые отделы клетки [80]. Конденсация отрицательно заряженных плазмидных ДНК с катионными полимерами или липидами уменьшает размер нескольких тысяч пар оснований плазмид в длину до наночастиц размером 100–200 нм в диаметре, а также предохраняет плазмидные ДНК от внеклеточной деградации и увеличивает клеточный захват плазмидной ДНК путём ионных взаимодействий [81]. Для увеличения эффективности трансфекции используются комбинированные системы липосом с рН-зависимыми полимерами для увеличения устойчивости в системном кровотоке [82].

В то же время, для большинства систем с контролируемым высвобождением ЛВ характерен выход большого количества действующего вещества прежде, чем скорость высвобождения успеет достигнуть устойчивого профиля. Данная особенность приводит к неэффективному расходу ЛВ, что, в свою очередь, снижает эффективность всей ЛФ [84]. С целью увеличения эффективности контролируемого высвобождения ЛВ используют ТДС. ТДС представляет собой дисперсию одного или нескольких активных ингредиентов в инертном носителе, находящаяся в твердом состоянии. Использование ТДС в ряде случаев позволяет увеличить биодоступность ЛВ с низкой растворимостью в воде [85, 86].

Основным фактором, влияющим на особенность растворения ЛВ в случае использования ТДС, является выбор носителя [84]. При использовании водорастворимых носителей с целью увеличения эффективности всасывания, высвобождение ЛВ из ТДС происходит мгновенно. В то же время широко используется получение носителей методом соосаждения [87] на основе нерастворимых и набухающих в воде полимеров. В качестве инертных носителей используют этилцеллюлозу [56], гидроксипропилцеллюлозу [88], гидроксипропилметилцеллюлозу [89], различные полиакрилаты и метакрилаты [90], хитозан [91], ПВП [92], а также другие полимеры [93]. Повышение растворимости также достигается отсутствием агрегации и агломерации между частицами ЛВ в ТДС. Гомогенное распределение ингредиентов достигается использованием широкого спектра технологических приёмов.

Микроосаждение использовали для изготовления ТДС вемурафиниба. Ионогенный полимер (60%) и вемурафиниб (40%), который практически нерастворим в воде, растворяли в диметилацетамиде с последующим внесением этого раствора в холод, 0,01 н HCl, вызывающей осаждение. Такой вид соосаждения, контролируемого растворителем, привело к полностью аморфной твёрдой дисперсии вемурафиниба. ЛВ растворялось с умеренной скоростью. Проведена оценка относительной биодоступности порошка, полученного микроосаждением, и состава на основе микронизированной кристаллической формы. Биодоступность первого была значительно выше. Таким образом, появляется возможность производить таблетки из данной АД после процесса сухого гранулирования [95].

Как уже было отмечено, использование ТДС на основе полимерных носителей имеет ряд преимуществ [19], позволяющих в совокупности увеличить скорость и эффективность растворения ЛВ, предотвращая его кристаллизацию в ЖКТ [96]. Помимо увеличения эффективности растворения, ТДС могут быть использованы для получения ЛФ с контролируемым высвобождением, что в ряде случаев позволяет создать пролонгированную ЛФ [97, 98].

Так, в частности, изучены свойства ЛФ на основе ТДС легко растворимого в воде метформина гидрохлорида. Для данного препарата характерно короткое время удерживания в системном кровотоке (от 1,5 до 4,5 ч), что вызывает необходимость частого приёма препарата и связанные с этим побочные эффекты со стороны ЖКТ, которые наблюдаются у 30% пациентов. Соотношения компонентов физической смеси ЛВ-полимер равные 1:4 и 1:5 установлены как наиболее оптимальные. Создание ЛФ на основе ТДС метформина гидрохлорида позволило увеличить его относительную БД, а также время удерживания препарата в организме до 10 ч [99].

Изучена возможность создания ЛФ трудно растворимого в воде исрадипина на основе ТДС. Целью работы являлась не только необходимость улучшить растворимость ЛВ, но также создать ЛФ с контролируемым высвобождением препарата. Так, изготовление ЛФ на основе ТДС с использованием ПЭГ-6000 и ПЭО позволило повысить растворимость и создать ЛФ с контролируемым на протяжении 24 ч профилем высвобождения исрадипина [100].

С целью снижения колебаний концентраций препарата в крови и повышения БД, предложен метод создания ЛФ нимодипина на основе ТДС с высокой относительной БД и контролируемым высвобождением препарата. Оптимизация процесса приготовления ЛФ проведена на основе теста «Растворение» различных модельных прописей препарата. Для расчёта использована математическая модель кинетики нулевого порядка в интервале времени от 2 до 12 ч. Для разработанных прописей препарата отмечается снижение значений C_{max} с одновременным увеличением значений T_{max} . Значения относительной БД экспериментальных прописей по сравнению с референтным препаратом составили 67,0 и 121,1% [101].

3. Влияние физико-химических свойств вспомогательных веществ, входящих в лекарственные формы, на биодоступность

Увеличение растворимости не всегда однозначно согласуется с повышением степени всасывания ЛВ. Так, показано снижение степени всасывания ЛВ при увеличении его растворимости [27, 28]. Исследовано влияние ПЭГ-400 на эффективность всасывания ЛВ. Было установлено, что увеличение количества ПЭГ-400 однозначно уменьшает проницаемость мембран кишечника и как следствие, снижает эффективность всасывания ЛВ, несмотря на увеличение растворимости [29].

Изучено влияние размера цепи ПЭГ на проницаемость мембран и оральную биодоступность амфифильных ПЭГилированных наномицелл, содержащих транс-ретиноевую кислоту в качестве модельного ЛВ с разной эффективностью загрузки. Наиболее высокая проницаемость была установлена для наномицелл, изготовленных на основе ПЭГ-1000. Отмечается, что наномицеллы на основе ПЭГ-2000 и ПЭГ-5000 практически не всасываются, в то время как пероральная относительная БД наномицелл на основе ПЭГ-500 и ПЭГ-1000 была в 1,2 и 2 раза выше по сравнению с раствором препарата [30].

Важной задачей является определение БД ЛФ трудно растворимых ЛВ. К практически нерастворимым в воде соединениям относятся многие ЛВ. Плохая растворимость ЛВ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) ограничивает его всасывание и снижает терапевтический эффект, что создает значительные сложности при разработке пероральных ЛФ [43]. Для практически нерастворимых в воде ЛВ скорость растворения

в ЖКТ практически полностью определяет скорость абсорбции вещества. В числе прочего, скорость растворения ЛВ может быть повышена микронизацией его частиц [44]. Однако уменьшение размера частиц не всегда ведёт к увеличению абсорбции за счёт скорости растворения ЛВ, так как наряду с уменьшением размера могут происходить конкурирующие процессы агломерации и агрегации частиц [45]. Возникновение процессов агломерации и агрегации обусловлено резким увеличением удельной площади поверхности и усилением Ван-дер-Ваальсового притяжения между неполярными молекулами [46].

Снижения влияния процессов агрегации и агломерации можно достигнуть применением таких технологических приёмов, как образование СВ, фиксация ЛВ на инертном полимерном носителе, использование коллоидных носителей, твёрдых дисперсных систем (включение ЛВ в полимерную матрицу — инкорпорирование). Характер технологических процессов, влияющий на степень дисперсности, растворимость и свойства ВВ, в совокупности определяет скорость высвобождения и всасывания ЛВ [47].

Одной из наиболее распространённых областей применения рН-зависимых полимеров является изготовление систем направленной доставки инсулина [69]. На основе ПЭО синтезирован материал, высвобождающий инкапсулированный инсулин в ответ на повышение уровня глюкозы в крови [70]. В работе [71] описаны рН-зависимые полимеры, содержащие сульфонамидные группировки, которые демонстрируют изменения в растворимости и набухании при изменении рН [72]. Различают катионные и анионные гидрогели. Катионные гидрогели используются для контролируемой доставки лекарственных средств в области с низким значением рН [73]. Анионные гидрогели имеют боковые карбоксильные группы и могут быть использованы для направленной доставки лекарственных средств в области с нейтральным и щелочным значением рН [74]. Поликатионные гидрогели также были использованы для направленной доставки лекарственного средства в желудок. Наиболее эффективными показали себя гидрогели на основе хитозана и ПЭГ [75]. Данный вид гидрогелей является подходящим для направленной доставки антибактериальных препаратов, таких как амоксициллин и метронидазол [76].

Анионные полиэлектролиты используются в разработке новых внутриклеточных систем доставки с использованием мембранного дестабилизирующего механизма [77]. Такие полимеры могут быть адаптированы для активного взаимодействия с фосфолипидными мембранами под внешним воздействием, например, подкислением окружающей среды. Такая модель была использована для увеличения эффективности цитоплазматической доставки различных биомолекул (таких как ДНК, белки), которые попадают в клетки путём эндоцитоза [78].

Внеклеточный уровень pH большинства опухолей находится в диапазоне 5,8–7,2. Данная особенность опухолевых клеток делает возможным синтез полимерных наноструктур для направленной доставки противоопухолевых средств. Контролируемое высвобождение лекарственных средств из таких систем может быть реализовано за счёт изменения pH путём включения pH-зависимых фрагментов в структуру полимера. Данный вид систем широко используется для направленной доставки лекарств [79].

Таким образом, анализ научной литературы позволяет заключить, что в распоряжении исследователей находится широкий набор факторов влияния на биологическую доступность лекарственных форм препаратов различных фармакологических групп. При этом важно подчеркнуть, что совокупность различных факторов зачастую даёт возможность более гибко решать задачу изготовления лекарственных форм с ожидаемыми фармакокинетическими характеристиками.

Литература

1. *Aleeva G.N., Zhuravleva M.V., Khafiz'yanova R.K.* The role of excipients in determining the pharmaceutical and therapeutic properties of medicinal agents (Review). *Pharm. Chem. J.* 2009; 43: 4: 230–234.
2. *Koo O.M.Y.* Excipients-Application Challenges and Examples of New Excipients in Advanced Drug Delivery Systems. *Am. Pharm. Rev.* 2011; 14: 2: 60.
3. *Almeida H., Amaral M.H., Lobão P.* Temperature and pH stimuli-responsive polymers and their applications in controlled and selfregulated drug delivery. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2012; 2: 6: 1–10.
4. *Shen L., Zhang X., Liu M., Wang Z.* Transferring of red Monascus pigments from nonionic surfactant to hydrophobic ionic liquid by novel microemulsion extraction. *Sep. Purif. Technol.* 2014; 138: 34–40.
5. *Vilar G., Tulla-Puche J., Albericio F.* Polymers and drug delivery systems *Curr. Drug Deliver.* 2012; 9: 4: 367–394.
6. *Vyas A., Saraf S., Saraf S.* Cyclodextrin based novel drug delivery systems *J. Inclusion Phenom. Macrosc. Chem.* 2008; 62: 1–2: 23–42.
7. *Di Cagno M., Nielsen T.T., Larsen K.L., Kuntsche J., Bauer-Brandl A.* β -Cyclodextrin-dextran polymers for the solubilization of poorly soluble drugs *Int. J. Pharm.* 2014; 468: 1: 258–263.
8. *Sammour O.A., Hammad M.A., Zidan A.S., Mowafy A.G.* QbD approach of rapid disintegrating tablets incorporating indomethacin solid dispersion. *Pharm. Dev. Technol.* 2011; 16: 3: 219–227.
9. *Laitinen R., Suihko E., Bjorkqvist M., et al.* Perphenazine solid dispersions for orally fast-disintegrating tablets: physical stability and formulation *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2010; 36: 5: 601–613.
10. *Huang Y., Luo X., You X., et al.* The preparation and evaluation of water-soluble SKLB610 nanosuspensions with improved bioavailability. *AAPS PharmSciTech.* 2013; 14: 3: 1236–1243.
11. *Lima A.A.N., Soares-Sobrinho J.L., Silva J.L., et al.* The use of solid dispersion systems in hydrophilic carriers to increase benzimidazole solubility *J. Pharm. Sci.* 2011; 100:6: 2443–2451.
12. *Shah A., Serajuddin A.T.M.* Conversion of solid dispersion prepared by acid–base interaction into free-flowing and tabletable powder by using Neusilin® US2. *Int. J. Pharm.* 2015; 484: 1: 172–180.
13. *Kapse S.V., Gaikwad R.V., Samad A., Devarajan P.V., et al.* Self nanoprecipitating preconcentrate of tamoxifen citrate for enhanced bioavailability. *Int. J. Pharm.* 2012; 429: 1: 104–112.
14. *Han M., Yu X., Guo Y., et al.* Honokiol nanosuspensions: Preparation, increased oral bioavailability and dramatically enhanced biodistribution in the cardio-cerebro-vascular system. *Colloids Surf., B: Biointerfaces.* 2014; 116: 114–120.
15. *Liu Y., Zhang D., Duan C., et al.* Studies on pharmacokinetics and tissue distribution of bifendate nanosuspensions for intravenous delivery *J. Microencapsulation.* 2012; 29: 2: 194–203.
16. *Ali H.S.M., York P., Ali A.M.A., Blagden N.* Hydrocortisone nanosuspensions for ophthalmic delivery: a comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling. *J. Controlled Release.* 2011; 149: 2: 175–181.
17. *Momoh M.A., Brown S.A., Onunkwo G.C., et al.* Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Binders on the Physico-Chemical Properties of Sodium salicylate Tablet Formulation *J. Pharm. Res.* 2012; 5: 4: 2045–2048.
18. *Sarode A.L., Wang P., Obara S., Worthen D.R.* Supersaturation, nucleation, and crystal growth during single- and biphasic dissolution of amorphous solid dispersions: Polymer effects and implications for oral bioavailability enhancement of poorly water soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2014; 86: 3: 351–360.
19. *Six K., Daems T., Hoon J. de, et al.* Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 24: 2: 179–186.
20. *Pasut G., Veronese F.M.* PEG conjugates in clinical development or use as anticancer agents: an overview. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2009; 61: 13: 1177–1188.
21. *Sanchis J., Canal F., Lucas R., Vicent M.J.* Polymer-drug conjugates for novel molecular targets. *Nanomedicine.* 2010; 5: 6: 915–935.
22. *Liu C., Desai K.G.H., Liu C.* Enhancement of dissolution rate of valdecoxib using solid dispersions with polyethylene glycol 4000. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2005; 31: 1: 1–10.
23. *Du B., Shen G., Wang D., et al.* Development and characterization of glimepiride nanocrystal formulation and evaluation of its pharmacokinetic in rats. *Drug Deliver.* 2013; 20: 1: 25–33.
24. *Kim S., Kim J.-H., Jeon O., et al.* Engineered polymers for advanced drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2009; 71: 3: 420–430.
25. *Parveen S., Sahoo S.K.* Long circulating chitosan/PEG blended PLGA nanoparticle for tumor drug delivery. *Eur. J. Pharm.* 2011; 670: 2: 372–383.
26. *Amiji M.M.* Synthesis of anionic poly (ethylene glycol) derivative for chitosan surface modification in blood-contacting applications. *Carbohydr. Polym.* 1997; 32: 3: 193–199.
27. *Dahan A., Miller J.M., Hoffman A. et al.* The solubility–permeability interplay in using cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers: mechanistic modeling and application to progesterone. *J. Pharm. Sci.* 2010; 99: 6: 2739–2749.
28. *Miller J.M., Beig A., Krieg B.J., et al.* The solubility–permeability interplay: mechanistic modeling and predictive application of the impact of micellar solubilization on intestinal permeation. *Molecular Pharmaceutics.* 2011; 8: 5: 1848–1856.
29. *Beig A., Miller J.M., Dahan A.* Accounting for the solubility – permeability interplay in oral formulation development for poor water solubility drugs: the effect of PEG-400 on carbamazepine absorption. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012; 81: 2: 386–391.

30. Li Z., Han X., Zhai Y., et al. Critical determinant of intestinal permeability and oral bioavailability of pegylated all trans-retinoic acid prodrug-based nanomicelles: Chain length of poly (ethylene glycol) corona. *Colloids Surf., B: Biointerfaces*. 2015; 130: 133–140.
31. Hughey J.R., Keen J.M., Miller D.A., et al. The use of inorganic salts to improve the dissolution characteristics of tablets containing Soluplus®-based solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013; 48: 4: 758–766.
32. Soh J.L.P., Grachet M., Whitlock M., Lukas T. Characterization, optimisation and process robustness of a co-processed mannitol for the development of orally disintegrating tablets. *Pharm. Dev. Tech.* 2013; 18: 1: 172–185.
33. Marwaha M., Sandhu D., Marwaha R.K. Coprocessing of excipients: a review on excipient development for improved tableting performance. *Int. J. Appl. Pharm.* 2010; 2: 3: 41–47.
34. Shamma R.N., Basha M. A novel polymeric solubilizer for optimization of Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation. *Powder Technol.* 2013; 237: 406–414.
35. Giri T.K., Jana P., Sa B. Rapidly disintegrating fast release tablets of diazepam using solid dispersion: development and evaluation. *J. Sci. Ind. Res.* 2008; 67: 6: 436–439.
36. Goddeeris C., Willems T., Van den Mooter G. Formulation of fast disintegrating tablets of ternary solid dispersions consisting of TPGS 1000 and HPMC 2910 or PVPVA 64 to improve the dissolution of the anti-HIV drug UC 781. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2008; 34: 4: 293–302.
37. Dinunzio J.C., Schilling S.U., Coney A.W., et al. Use of highly compressible Ceolus™ microcrystalline cellulose for improved dosage form properties containing a hydrophilic solid dispersion. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2012; 38: 2: 180–189.
38. Leane M.M., Sinclair W., Qian F., et al. Formulation and process design for a solid dosage form containing a spray-dried amorphous dispersion of ibipinabant. *Pharm. Dev. Tech.* 2013; 18: 2: 359–366.
39. Fu Q., Sun J., Zhang D., et al. Nimodipine nanocrystals for oral bioavailability improvement: Preparation, characterization and pharmacokinetic studies. *Colloids Surf., B: Biointerfaces*. 2013; 109: 161–166.
40. Hong C., Dang Y., Lin G., et al. Effects of stabilizing agents on the development of myricetin nanosuspension and its characterization: An in vitro and in vivo evaluation. *Int. J. Pharm.* 2014; 477: 1: 251–260.
41. Ige P.P., Baria K., Gattani S.G. Fabrication of fenofibrate nanocrystals by probe sonication method for enhancement of dissolution rate and oral bioavailability. *Colloids Surf., B: Biointerfaces*. 2013; 108: 366–373.
42. Jiang T., Han N., Zhao B., et al. Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of simvastatin nanocrystal prepared by sonoprecipitation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2012; 38: 10: 1230–1239.
43. Di L., Fish P.V., Mano T. Bridging solubility between drug discovery and development. *Drug Discovery Today*. 2012; 17: 9: 486–495.
44. Varshosaz J., Talari R., Mostafavi S.A., Nokhodchi A. Dissolution enhancement of gliclazide using in situ micronization by solvent change method. *Powder Technol.* 2008; 187: 3: 222–230.
45. Kawabata Y., Wada K., Nakatani M., et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. *Int. J. Pharm.* 2011; 420: 1: 1–10.
46. Zeng N., Hu Q., Liu Z., et al. Preparation and characterization of paclitaxel-loaded DSPE-PEG-liquid crystalline nanoparticles (LCNPs) for improved bioavailability. *Int. J. Pharm.* 2012; 424: 1: 58–66.
47. Seedher N., Kanjia M. Co-solvent solubilization of some poorly-soluble antidiabetic drugs. *Pharm. Dev. Tech.* 2009; 14: 2: 185–192.
48. Tiwari G., Tiwari R., Rai K. Studies on development of controlled delivery of combination drug (s) to periodontal pocket. *Indian J. Dent. Res.* 2010; 21: 1: 72–83.
49. Asai K., Morishita M., Katsuta H., et al. The effects of water-soluble cyclodextrins on the histological integrity of the rat nasal mucosa. *Int. J. Pharm.* 2002; 246: 1: 25–35.
50. Del Valle E.M.M. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochem.* 2004; 39: 9: 1033–1046.
51. Carrier R.L., Miller L.A., Ahmed I. The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability. *J. Controlled Release*. 2007; 123: 2: 78–99.
52. Géczy J., Bruhwyler J., Scuv'e-Moreau J., et al. The inclusion of fluoxetine into γ -cyclodextrin increases its bioavailability: behavioural, electrophysiological and pharmacokinetic studies. *Psychopharm.* 2000; 151: 4: 328–334.
53. Luengo J., Aranguiz T., Sepulveda J., et al. Preliminary pharmacokinetic study of different preparations of acyclovir with β -cyclodextrin. *J. Pharm. Sci.* 2002; 91: 12: 2593–2598.
54. Berger J., Reist M., Mayer J.M., et al. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004; 57: 1: 19–34.
55. Bhattarai N., Gunn J., Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2010; 62: 1: 83–99.
56. Desai J., Alexander K., Riga A. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. *Int. J. Pharm.* 2006; 308: 1: 115–123.
57. Tanaka N., Imai K., Okimoto K., et al. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine (II): in vivo evaluation. *J. Controlled Release*. 2006; 112: 1: 51–56.
58. Tran H.T.T., Park J.B., Hong K.-H., et al. Preparation and characterization of pH-independent sustained release tablet containing solid dispersion granules of a poorly water-soluble drug. *Int. J. Pharm.* 2011; 415: 1: 83–88.
59. Evrard B., Chiap P., DeTullio P., et al. Oral bioavailability in sheep of albendazole from a suspension and from a solution containing hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *J. Controlled Release*. 2002; 85: 1: 45–50.
60. Wong J.W., Yuen K.H. Improved oral bioavailability of artemisinin through inclusion complexation with β - and γ -cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* 2001; 227: 1: 177–185.
61. Ferreira S.M.Z., Domingos G.P., Ferreira D. dos S., et al. Technetium-99m-labeled ceftizoxime loaded long-circulating and pH-sensitive liposomes used to identify osteomyelitis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012; 22: 14: 4605–4608.
62. Li L., ten Hagen T.L.M., Hossann M., et al. Mild hyperthermia triggered doxorubicin release from optimized stealth thermosensitive liposomes improves intratumoral drug delivery and efficacy. *J. Controlled Release*. 2013; 168: 2: 142–150.
63. Tian H., Tang Z., Zhuang X., et al. Biodegradable synthetic polymers: preparation, functionalization and biomedical application. *Prog. Polym. Sci.* 2012; 37: 2: 237–280.
64. Yao J., Ruan Y., Zhai T., et al. ABC block copolymer as “smart” pH-responsive carrier for intracellular delivery of hydrophobic drugs. *Polymer*. 2011; 52: 15: 3396–3404.
65. Ramirez E., Burillo S.G., Barrera-Díaz C., et al. Use of pH-sensitive polymer hydrogels in lead removal from aqueous solution. *J. Hazard. Mater.* 2011; 192: 2: 432–439.
66. Yang L., Liu H. Stimuli-responsive magnetic particles and their applications in biomedical field. *Powder Technol.* 2013; 240: 54–65.
67. Lee H., Pietrasik J., Sheiko S.S., Matyjaszewski K. Stimuli-responsive molecular brushes. *Prog. Polym. Sci.* 2010; 35: 1: 24–44.

68. Brun-Graepi A.K.A.S., Richard C., Bessodes M., et al. Cell microcarriers and microcapsules of stimuli-responsive polymers. *J. Controlled Release*. 2011; 149: 3: 209–224.
69. Hu J., Liu S. Responsive polymers for detection and sensing applications: current status and future developments. *Macromolecules*. 2010; 43: 20: 8315–8330.
70. Chiappetta D.A., Sosnik A. Poly (ethylene oxide)—poly (propylene oxide) block copolymer micelles as drug delivery agents: improved hydrosolubility, stability and bioavailability of drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007; 66: 3: 303–317.
71. Na K., Lee H., Hwang D.J. et al. pH-Sensitivity and pH-dependent structural change in polymeric nanoparticles of poly (vinyl sulfadimethoxine)—deoxycholic acid conjugate. *Eur. Polym. J.* 2006; 42: 10: 2581–2588.
72. Park M.-R., Seo B.-B., Song S.-C. Dual ionic interaction system based on polyelectrolyte complex and ionic, injectable, and thermosensitive hydrogel for sustained release of human growth hormone. *Biomater.* 2013; 34: 4: 1327–1336.
73. Risbud M.V., Hardikar A., Bhat S.V., Bhonde R.R. pH-sensitive freeze-dried chitosan—polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. *J. Controlled Release*. 2000; 68: 1: 23–30.
74. Ghandehari H., Kopečková P., Kopeček J. In vitro degradation of pH-sensitive hydrogels containing aromatic azo bonds. *Biomater.* 1997; 18: 12: 861–872.
75. Shivakumar Hg, Gupta Nv, Satish Cs. Preparation and characterization of gelatin-poly (methacrylic acid) interpenetrating polymeric network hydrogels as a pH-sensitive delivery system for glipizide *Indian J. Pharm. Sci.* 2007; 69: 1: 64–68.
76. Gupta P., Vermani K., Garg S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*. 2002; 7: 10: 569–579.
77. Wasungu L., Hoekstra D. Cationic lipids, lipoplexes and intracellular delivery of genes. *J. Controlled Release*. 2006; 116: 2: 255–264.
78. Gupta B., Levchenko T., Torchilin V. Intracellular delivery of large molecules and small particles by cell-penetrating proteins and peptides. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2005; 57: 4: 637–651.
79. Gil E.S. Stimuli-reponsive polymers and their bioconjugates. *Prog. Polym. Sci.* 2004; 29: 12: 1173–1222.
80. Park H.-J., Yang F., Cho S.-W. Nonviral delivery of genetic medicine for therapeutic angiogenesis *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2012; 64: 1: 40–52.
81. Green J.J., Langer R., Anderson D.G. A combinatorial polymer library approach yields insight into nonviral gene delivery. *Acc. Chem. Res.* 2008; 41: 6: 749–759.
82. Sakaguchi N., Kojima C., Harada A., Kono K. Preparation of pH-sensitive poly (glycidol) derivatives with varying hydrophobicities: their ability to sensitize stable liposomes to pH. *Bioconjugate Chem.* 2008; 19: 5: 1040–1048.
83. Lee C.H., Kim J.-H., Lee H.J., et al. The generation of iPS cells using non-viral magnetic nanoparticle-based transfection. *Biomater.* 2011; 32: 28: 6683–6691.
84. Giri T.K., Kumar K., Alexander A., et al. A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system based on solid dispersion technique. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2012; 50: 2: 147–159.
85. Kim M.-S., Kim J.-S., Park H.J., et al. Enhanced bioavailability of sirolimus via preparation of solid dispersion nanoparticles using a supercritical antisolvent process. *Int. J. Nanomedicine*. 2011; 6: 2997.
86. Tung N.-T., Park C.-W., Oh T., et al. Formulation of solid dispersion of rebamipide evaluated in a rat model for improved bioavailability and efficacy. *J. Pharm. Pharmacol.* 2011; 63: 12: 1539–1547.
87. Kovačič B., Vrečer F., Planinšek O. Design of a drug delivery system with bimodal pH dependent release of a poorly soluble drug. *Die Pharmazie-Int. J. Pharm. Sci.* 2011; 66: 6: 465–466.
88. Ozeki T., Yuasa H., Kanaya Y. Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. IX. Difference in the release of flurbiprofen from solid dispersions with poly (ethylene oxide) and hydroxypropylcellulose and the interaction between medicine and polymers. *Int. J. Pharm.* 1997; 155: 2: 209–217.
89. Swain S.K., Niranjan Patra Ch., Sruti J., Bhanaji Rao M.E. Design and evaluation of sustained release solid dispersions of verapamil hydrochloride. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.* 2011; 3: 4: 1252–1262.
90. Huang J., Wigent R.J., Schwartz J.B. Nifedipine molecular dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blends for controlled drug delivery: effect of matrix composition. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2006; 32: 10: 1185–1197.
91. Dangprasirt P., Pongwai S. Development of diclofenac sodium controlled release solid dispersion powders and capsules by freeze drying technique using ethylcellulose and chitosan as carriers. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998; 24: 10: 947–953.
92. Verreck G., Decorte A., Heymans K., et al. The effect of pressurized carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itraconazole with PVP-VA 64. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 26: 3: 349–358.
93. Ho H.-O., Chen C.-N., Sheu M.-T. Influence of pluronic F-68 on dissolution and bioavailability characteristics of multiple-layer pellets of nifedipine for controlled release delivery *J. Controlled Release*. 2000; 68: 3: 433–440.
94. Qureshi A.I., Cohen R.D. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference? *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2005; 57: 2: 281–302.
95. Shah N., Iyer R.M., Mair H.-J., et al. Improved human bioavailability of vemurafenib, a practically insoluble drug, using an amorphous polymer-stabilized solid dispersion prepared by a solvent-controlled coprecipitation process. *J. Pharm. Sci.* 2013; 102: 3: 967–981.
96. Augustijns P., Brewster M.E. Supersaturating drug delivery systems: fast is not necessarily good enough. *J. Pharm. Sci.* 2012; 101: 1: 7–9.
97. Shivakumar H.N., Desai B.G., Deshmukh G. Design and optimization of diclofenac sodium controlled release solid dispersions by response surface methodology. *Indian J. Pharm. Sci.* 2008; 70: 1: 22.
98. Tran P.H.-L., Tran T.T.-D., Park J.B., Lee B.-J. Controlled release systems containing solid dispersions: strategies and mechanisms. *Pharm. Res.* 2011; 28: 10: 2353–2378.
99. Tandale P., Joshi D., Gaud R.S. Formulation and Evaluation of Extended Release Solid Dispersions Containing Simvastatin. *Asian J. Biomed. Pharm. Sci.* 2011; 1: 3: 13–19.
100. Tran T.T.-D., Tran P.H.-L. Investigation of polyethylene oxide-based prolonged release solid dispersion containing isradipine. *J. Drug Deliver. Sci. Technol.* 2013; 23: 3: 269–274.
101. Liu X., Wang S., Chai L., et al. A two-step strategy to design high bioavailable controlled-release nimodipine tablets: The push—pull osmotic pump in combination with the micronization/solid dispersion techniques. *Int. J. Pharm.* 2014; 461: 1: 529–539.