

ТЕХНОЛОГІЯ ОДЕРЖАННЯ ВИСОКОРОЗЧИННОЇ ДИСПЕРСІЇ АТОРВАСТАТИНУ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ БІОДОСТУПНОСТІ

Ключові слова: розчинність, аторвастатин кальцію, тверда дисперсна система, розчинення, активний фармацевтичний інгредієнт, біофармацевтична система класифікації, допоміжні речовини

АНОТАЦІЯ

Технологія утворення твердих дисперсних систем представляє собою технологічний підхід, що дає змогу досягти підвищення швидкості вивільнення та біодоступності погано розчинних активних фармацевтичних інгредієнтів II та IV класу біофармацевтичної системи класифікації. Аторвастатин кальцію є препаратом II/IV-го класу за цією системою класифікації, який проявляє низьку біодоступність через недостатнє розчинення.

Мета роботи – здійснити літературний та патентний пошук перспективних технологій одержання високорозчинних твердих дисперсних систем для ефективного використання з метою підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів II та IV класу за біофармацевтичною системою класифікації, запропонувати методи одержання високорозчинних твердих дисперсних систем на основі гідрофільних носіїв у поєднанні з активним фармацевтичним інгредієнтом аторвастатином кальцію.

Для інформаційного пошуку використано контент-аналіз, систематизація та узагальнення даних. Об'єктами досліджень були аторвастатин кальцію, макрогол (поліетиленгліколь 4000 у вигляді дрібнодисперсного порошку). Для значного підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів II та IV класу за біофармацевтичною системою класифікації використовували методи термогрануляції/грануляції розплаву у високошвидкісному змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву, який оснащений сорочкою нагріву.

Проаналізовано основні аспекти перспективних методів одержання високорозчинних твердих дисперсних систем на основі гідрофільних носіїв у поєднанні з активним фармацевтичним інгредієнтом аторвастатином кальцію. Встановлено, що термогрануляція/грануляція розплаву може успішно використовуватися для підвищення його розчинності з гідрофільним носієм з температурою плавлення 40–60 °С. У разі використання цього методу, підвищення розчинності досліджуваного активного фармацевтичного інгредієнта відбувається за рахунок формування у високошвидкісному змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву у поєднанні з сорочкою нагріву високорозчинної дисперсії, що складається з гідрофільного носія та частинок аторвастатину кальцію і допоміжних речовин, що, в свою чергу, зменшує ризик деградації аторвастатину кальцію порівняно з методом вологої грануляції. Такий метод дає змогу одержати, залежно від фізичних характеристик гідрофільних носіїв, лікарську форму з підвищеним рівнем розчинення, а також збільшити термін придатності лікарського засобу.

Отже, використання методу термогрануляції/грануляції розплаву, а саме технологія відцентрового формування високорозчинної дисперсії на основі гідрофільного носія з частинками активного фармацевтичного інгредієнта та допоміжними речовинами, може стати основою розроблення новітніх лікарських форм, що, в свою чергу, призведе до підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів II та IV класу за біофармацевтичною системою класифікації. Такі методи одержання можуть бути перспективними, інноваційними та економічно доцільними для розроблення сучасних вітчизняних лікарських засобів.

O. M. ROIK (<https://orcid.org/0000-0002-5988-6577>),

O. P. HOLODIUK

Kyiv National University of Technologies and Design

TECHNOLOGY FOR OBTAINING A HIGHLY SOLUBLE DISPERSION OF ATORVASTATIN TO INCREASE BIOAVAILABILITY

Key words: solubility, atorvastatin calcium, solid dispersed system, dissolution, active pharmaceutical ingredient, biopharmaceutical classification system, excipients

ABSTRACT

The technology of formation of solid dispersed systems (SDS) is a technological approach that allows to increase the rate of release and bioavailability of poorly soluble active pharmaceutical ingredients (APIs) that belong to class II and IV of the biopharmaceutical classification system (BCS). Atorvastatin calcium is a class II/IV drug according to BCS, which exhibits low bioavailability due to insufficient dissolution.

The aim of the work was to conduct a literature and patent search for promising technologies for obtaining highly soluble SDS for effective use in order to increase the solubility of class II and IV APIs, and to propose methods for obtaining highly soluble SDS based on hydrophilic carriers in combination with the API atorvastatin calcium.

The objects of research were atorvastatin calcium (API), macrogol (polyethylene glycol 4000, in the form of a finely dispersed powder). To significantly increase the solubility of Class II and IV APIs, thermogranulation/melt granulation methods were used in a high-speed mixer-granulator with a high shear force, equipped with a heating jacket.

The main aspects of promising methods of obtaining highly soluble solid dispersion systems based on hydrophilic carriers in combination with the API atorvastatin calcium have been analyzed. It has been established that thermogranulation/melt granulation can be successfully used to increase the solubility of APIs with a hydrophilic carrier with a melting point of 40–60 °C. When using this method, API solubility is increased due to the formation of a highly soluble dispersion in a high-speed mixer-granulator with a high shear force in combination with a heating jacket, consisting of a hydrophilic carrier and calcium atorvastatin particles and excipients, which, in turn, reduces the risk of degradation of atorvastatin calcium in comparison with wet granulation method. This method makes it possible to obtain, depending on the physical characteristics of hydrophilic carriers, a dosage form with an increased level of dissolution, as well as to increase the shelf life of the medicinal product.

It has been established that the use of the thermogranulation/melt granulation method, namely, the technology of centrifugal formation of a highly soluble dispersion based on a hydrophilic carrier with API particles and excipients can become the basis for the development of novel dosage forms, which in turn will lead to an increase in the solubility of class II and IV APIs. Such methods of obtaining can be promising, innovative and economically feasible for the development of modern domestic medicinal products.

Вступ

Гіперліпідемія є відомим модифікуючим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Сучасні дані свідчать, що зниження рівня холестерину за допомогою статинотерапії є ефективною стратегією як для первинної, так і вторинної профілактики ССЗ [1].

Аторвастатин кальцію є найвживанішим препаратом серед групи статинів для лікування гіперліпідемії, який використовують для лікування помірної та важкої гіперхолестеринемії. Аторвастатин кальцію знижує рівень холестерину (ліпопротеїнів низької щільності) і тригліцеридів за підвищення рівня «хорошого» холестерину (ліпопротеїдів високої щільності).

Незважаючи на статус аторвастатину як одного з найзатребуваніших статинів, які використовують для профілактики первинних і вторинних серцево-судинних захворювань, його обмежене пероральне всмоктування зменшує його повну терапевтичну ефективність. Субстанція аторвастатину є погано розчинним у воді препаратом, який демонструє низьку біодоступність за перорального прийому [2]. Тому, існує необхідність у розробленні твердих дисперсних систем доставки зі застосуванням певних технологічних прийомів, що призводять до підвищення розчинності та пероральної біодоступності.

Тверді дисперсні системи (ТДС) представляють собою іммобілізовані системи доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які одержують шляхом сплавлення або розчинення їх у твердій полімерній матриці. У таких системах АФІ перебувають в дисперсному стані, який сприяє суттєвому підвищенню швидкості її розчинення.

Технологія створення ТДС представляє собою технологічний підхід, що дає змогу досягти підвищення швидкості вивільнення та біодоступності погано розчинних АФІ II та IV класу біофармацевтичної системи класифікації (БСК) [3, 4, 5].

В основі підвищення швидкості розчинення АФІ за допомогою технології утворення твердих дисперсних систем лежать такі фактори: розмір частинок, пористість, змочуваність та розчинність.

Для утворення ТДС важливим є вибір гідрофільного носія, функціональний потенціал якого визначається такими характеристиками: розчинність у полярних і неполярних розчинниках, розподіл за молекулярною масою, структура бічних ланцюгів, біосумісність та здатність до біодеградації [6].

Взаємодія АФІ з полімерним носієм є фундаментальною для розуміння найважливіших питань, які виникають при створенні твердої дисперсії, а саме: співвідношення АФІ та носія, сумісність компонентів, стабільність системи та швидкість її розчинення [7, 8, 9].

Так, поверхнево-активні речовини (ПАР) широко використовують для додаткового підвищення розчинності лікарського засобу [10]. Як носіїв для виготовлення ТДС найчастіше застосовують такі полімерні сполуки: полівінілпіролідон (ПВП), поліетиленгліколь (ПЕГ) та полівініловий спирт (ПВС) [11, 2]. Застосування саме цих полімерів для утворення ТДС зумовлено їхніми фізико-хімічними та термохімічними характеристиками, а саме: низькою температурою плавлення, низькою токсичністю та широкою лікарською сумісністю [12]. Композиції твердих дисперсних систем, окрім полімерних носіїв, також можуть містити додаткові допоміжні речовини.

Наразі відомо про існування великої кількості способів утворення твердих дисперсних систем [13, 14, 15], серед яких найпоширенішими є методи випаровування розчинника, екструзія гарячого розплаву, сушіння розпиленням, термогрануляція/грануляція розплаву. Проте, щороку з'являються все більш нові та сучасні технології приготування твердих дисперсій, які мають великий потен-

ціал для збільшення розчинності нерозчинних АФІ з кращою фізичною стабільністю утворених ТДС.

До однієї із таких стратегій належить технологія виготовлення твердих дисперсій на основі гідрофільних носіїв методом відцентрового формування, яка представляє собою альтернативний метод для одержання твердих дисперсних систем.

Завданням нашої роботи стало виконання літературного та патентного пошуку перспективних технологій одержання високорозчинних ТДС для ефективного використання з метою підвищення розчинності АФІ II та IV класу за БСК. Такі технології дають можливість одержати, залежно від фізичних характеристик гідрофільних носіїв, стабільну ТДС та збільшити термін придатності лікарського засобу.

Матеріали та методи дослідження

Для інформаційного пошуку використано контент-аналіз, систематизація та узагальнення даних.

Для експериментальної частини як об'єкти досліджень використовували аторвастатин кальцію (АФІ), макрогол 6000 (у вигляді дрібнодисперсного порошку), целюлозу мікрокристалічну, лактози моногідрат. Для значного підвищення розчинності АФІ II та IV класу за БСК використовували методи термогрануляції/грануляції розплаву у високошвидкісному змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву, який оснащений сорочкою нагріву Rotolab виробництва компанії Zanchetta (Romaco Group), Італія. Дослідження розчинення здійснювали на тестері для розчинення ERWEKA, серія DT 128 light, країна Німеччина, використовуючи 8-позиційний апарат USP типу II із лопатями, у фосфатному буфері рН 6,8 за температури $37 \pm 0,5$ °С.

Результати дослідження та обговорення

Перед початком експериментальних досліджень було виконано огляд літератури щодо пошуку перспективних технологій одержання високорозчинних ТДС для ефективного використання з метою підвищення розчинності АФІ II та IV класу за БСК.

Згідно з даними літератури, грануляція розплаву або термопластична грануляція – це метод виготовлення твердої лікарської форми, який має уніфікований підхід для переходу твердої фази у рідку, які плавляться або розм'якшуються за відносно низької температури (40–60 °С) з утворенням ТДС із подальшим внесенням допоміжних речовин та охолодженням [16].

Для приготування ТДС передбачається звичайний метод плавлення. Суть методу зводиться до нагрівання макро голу до розплавленого стану при 55–60 °С та подальшого додавання до цієї маси відваженої кількості АФІ за безперервного перемішування до повного розчинення [17, 18, 19].

Охолодження агломерованого порошку та наступне затвердіння розплавленої або розм'якшеної зв'язуючої речовини завершує процес гранулювання [20, 21]. Схематичне зображення процесу гранулювання з розплаву наведено на рис. 1.

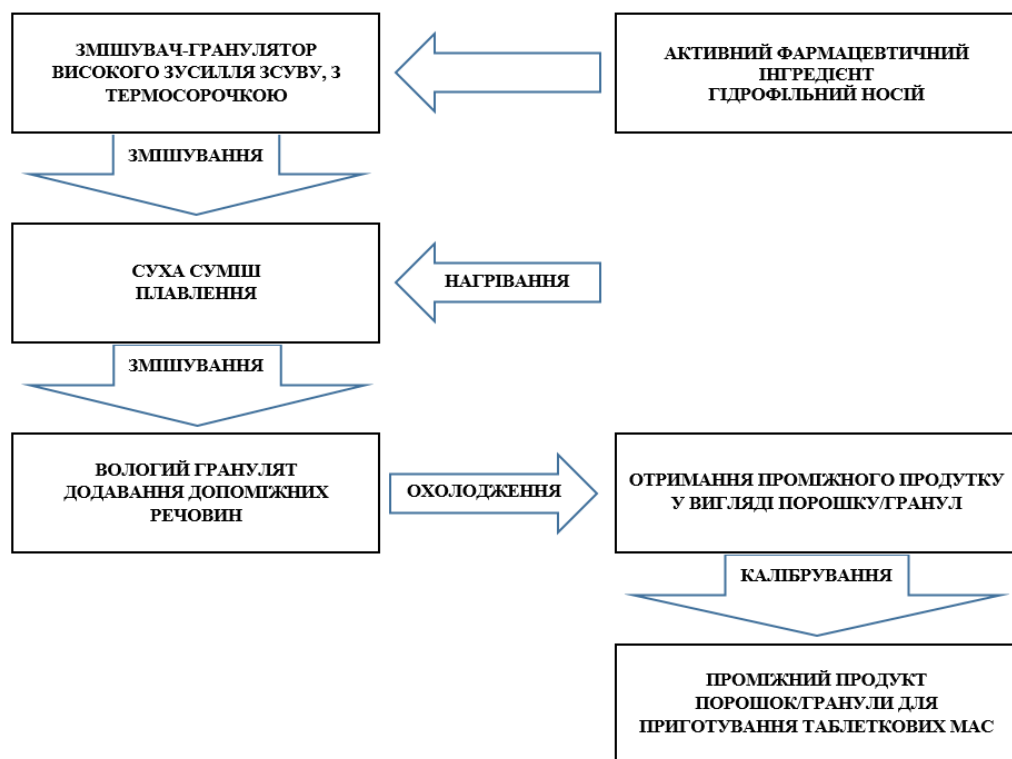


Рис. 1. Схеми грануляції розплаву або термопластичної грануляції

Дослідження розчинності

Під час проведення літературного пошуку ми звернули увагу на дослідження вчених, які вивчали розчинність фізичних сумішей АФІ з макроголом різних типів із різною молекулярною масою [17, 18, 19].

Тому, після інформаційного пошуку було виконано низку експериментальних досліджень. Так, на першому етапі досліджень вивчали розчинність АФІ у воді, а саме чистої АФІ аторвастатину, суміші (АФІ аторвастатину та макроголу 6000) та твердої дисперсії (АФІ аторвастатину, макроголу 6000).

Так, на рис. 2 подано результати дослідження розчинності АФІ аторвастатину у воді.

Згідно з результатами досліджень встановлено, що розчинність чистої АФІ у воді становила 22,1 мг/мл, розчинність суміші (АФІ + макрогол 6000) у воді становила 60,3 мг/мл. Розчинність твердої дисперсії у воді (АФІ + макрогол 6000) становила 83,5 мг/мл. Одержані результати вказують на те, що розчинність АФІ в твердій дисперсії з використанням макроголу 6000 була вищою по-

рівняно з чистим АФІ та з простою сумішшю компонентів (АФІ + макрогол 6000) [21].

Отже, на основі одержаних результатів було обрано метод виготовлення твердої дисперсії, заснований на грануляції розплаву з наступним додаванням компонентів, які дають змогу покращити розчинність АФІ.

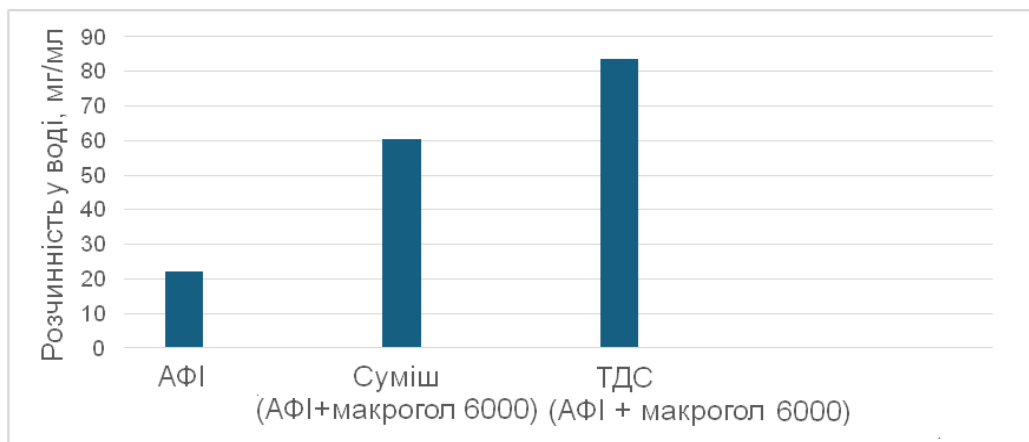


Рис 2. Дослідження розчинності АФІ аторвастатину у воді

Обраний технологічний процес одержання включає такі операції:

- завантаження гідрофільного носія макро голу (у вигляді дрібнодисперсного порошку);
- плавлення;
- додавання АФІ за безперервного перемішування, додавання допоміжних речовин – мікрокристалічної целюлози, лактози моногідрату.

На другому етапі досліджень розробили експериментальні зразки технологічного процесу у високошвидкісному змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву при заданих параметрах: операція «змішування» – швидкість імPELLера 30 об/хв, температура продукту 40–60 °С, час експозиції 40 хв. До одержаної дисперсії почергово додавали допоміжні речовини та ретельно перемішували при заданих параметрах процесу. Одержану суміш охолоджували. Готовий напівпродукт має виражену сферичну морфологію та відмінну текучість.

Завершальним етапом роботи було дослідження розчинності, розчинення та стабільності одержаної ТДС. На рис. 3 подано результати порівняння розчинності чистої АФІ у фосфатному буферному розчині (рН 6,8), та у формі твердої дисперсії, приготованої з використанням гідрофільного носія, в фосфатному буферному розчині (рН 6,8). Встановлено, що розчинність чистої АФІ становить 51,0 мг/мл, розчинність АФІ у формі твердої дисперсії, приготованої з використанням гідрофільного носія, становить 95,0 мг/мл відповідно.

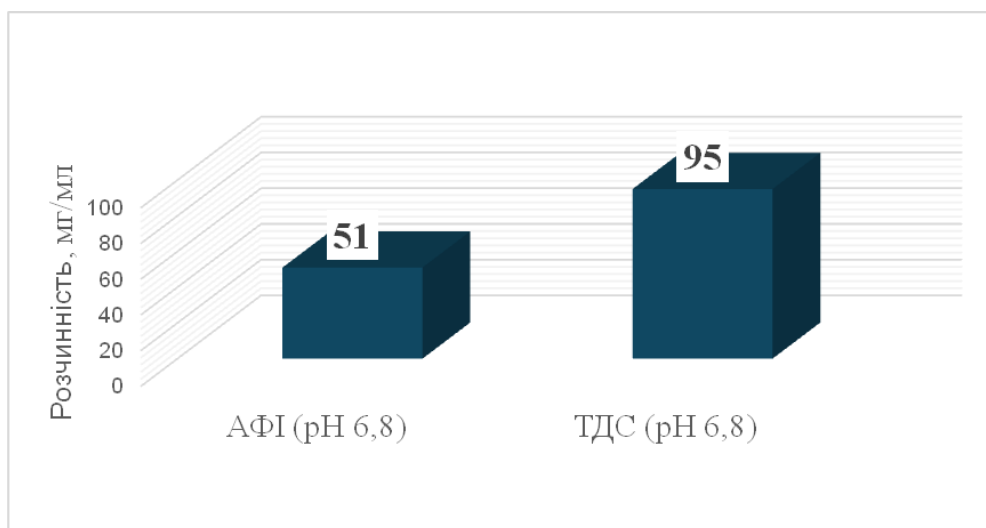


Рис 3. Дослідження розчинності АФІ в чистому вигляді та у формі твердої дисперсії

Отже, розчинність АФІ у вигляді твердої дисперсії з використанням гідрофільного носія та допоміжних речовин була вищою порівняно з чистим АФІ. Використаний метод одержання ТДС – грануляція розплаву в змішувачі-грануляторі з великим зусиллям зсуву, повною мірою задовольняє умови та параметри проведення технологічного процесу.

Дослідження розчинення in vitro

Швидкість розчинення одержаної суміші у формі таблеток визначали у фосфатному буфері рН 6,8 при $37 \pm 0,5$ °С, використовуючи 8-позиційний апарат USP типу II з лопатями [22]. Дослідження ступеня вивільнення АФІ аторвастатину (у чистому вигляді) та ТДС наведено на рис. 4.

Швидкість розчинення значно зростала за співвідношення АФІ:макрогол 1:3. Середній ступінь вивільнення АФІ з ТДС (АФІ + макрогол 6000) за 45 хв становив 99,4% порівняно з чистим АФІ.

Результати підтверджують коректність вибору методу одержання твердої дисперсії, заснованого на грануляції розплаву з наступним додаванням компонентів, які дають змогу покращити розчинність АФІ [23].

Дослідження стабільності

У розроблених експериментальних зразках ТДС у формі таблеток (після 6 місяців зберігання) визначали розчинність та вміст домішок і порівнювали одержані результати з вихідними даними. У результаті зробленого аналізу значних відхилень не виявлено, приготована ТДС є стабільною в умовах прискореного зберігання. Дані наведено в таблиці.

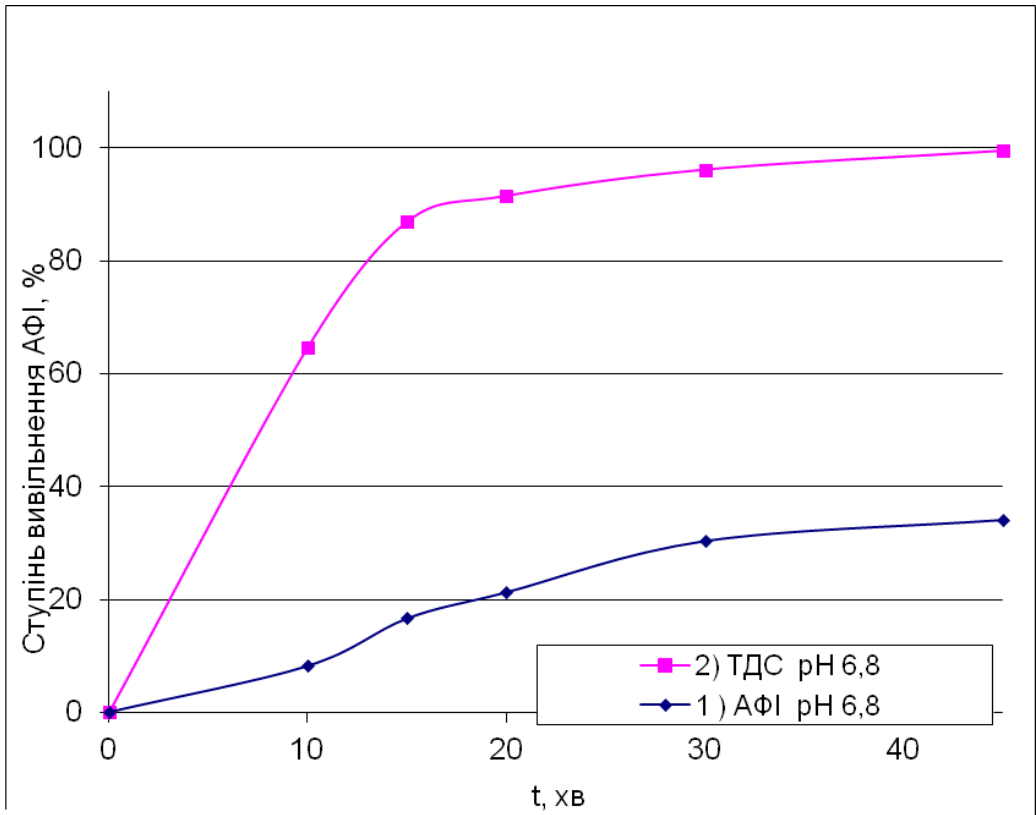


Рис. 4. Дослідження вивільнення аторвастатину *in vitro* у фосфатно-сольовому буферному розчині

Таблиця

Стабільність твердої дисперсії за температури 40 °С та 75% вологи

Показник	Специфікація	Результати (вихідні дані)	Результати (точка 6 місяців)
Розчинність, %	Не менше 85%	95,0	92,0–93,5
Домішки			
– А	Не більше 0,3%	0,0%	< 0,1%
– В	Не більше 0,3%	0,0%	< 0,1%
– С	Не більше 0,3%	< 0,1%	0,1%
– D	Не більше 0,3%	0,1%	0,1%
– Н	Не більше 0,3%	0,1%	0,1%
Будь-якої іншої домішки	Не більше 0,2%	< 0,1%	< 0,1%
Сума домішок	Не більше 1,5%	0,2%	0,4%

Примітка: $p < 0,05$.

Висновки

1. Огляд літератури показав основні аспекти перспективних технологій одержання високорозчинних АФІ на гідрофільних носіях. Встановлено, що такий метод одержання як грануляція розплаву може успішно використовуватися для підвищення розчинності АФІ II та IV класу БСК, без використання розчинників та з меншим ризиком деградації АФІ аторвастатину кальцію порівняно з методом вологої грануляції.

2. У результаті експериментальних досліджень встановлено, що розчинність ТДС була значно збільшена порівняно з чистим АФІ та сумішшю (АФІ + макрогол 6000). Під час визначення ступеня вивільнення АФІ було виявлено помітне його збільшення, що свідчить про те, що ТДС із гідрофільним носієм є кращою альтернативою традиційній композиції АФІ.

3. Під час дослідження стабільності експериментальних зразків було встановлено, що виготовлена ТДС була стабільною, змін у деградації аторвастатину під час виконання досліджень не спостерігали.

Список використаної літератури

1. Mach F., Baigent C., Catapano A. L. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Eur. Heart J. – 2020. – V. 41, N 1. – P. 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

2. Aldosari B. N., Almurshedi A. S., Alfagih I. M. et al. Formulation of Gelucire®-Based Solid Dispersions of Atorvastatin Calcium: In Vitro Dissolution and In Vivo Bioavailability Study // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2021. – V. 22. – P. 161. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02019-5>

3. Alshehri S., Imam S. S., Hussain A. et al. Potential of solid dispersions to enhance solubility, bioavailability, and therapeutic efficacy of poorly water-soluble drugs: newer formulation techniques, current marketed scenario and patents // Drug Deliv. – 2020. – V. 27, N 1. – P. 1625–1643. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1846638>

4. Bhalani D. V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A. K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics // Biomedicines. – 2022. – V. 10, N 9. – P. 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>

5. Slamova M., Skolakova T., Skolakova A. et al. Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance // J. Drug Delivery Sci. Technol. – 2020. – V. 56. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101518>

6. Ohara T., Kitamura S., Kitagawa T., Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose // Int. J. Pharm. – 2005. – V. 302, N 1–2. – P. 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.06.019>

7. Srinarong P., Waard H., Frijlink H. W., Hinrichs W. L. Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations // Expert Opin Drug Deliv. – 2011. – V. 8, N 9. – P. 1121–1140. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.598147>

8. Лісовий В. М., Лижнюк В. В., Костюк В. Г. та ін. Технології отримання високорозчинних полімерних композиційних матеріалів з активними фармацевтичними інгредієнтами // Технології та інжиніринг. – 2023. – № 3 (14). С. 26–35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>

9. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Застосування полімерів у технології лікарських плівок / Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2013. – Вип. 22, Кн. 4. – С. 369–376. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2013_22%284%29_57

10. Huang Y., Dai W. G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs // Acta Pharm. Sin. B. – 2014. – V. 4, N 1. – P. 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>

11. Choi M. J., Woo M. R., Choi H. G., Jin S. G. Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – V. 23, N 16. – P. 9491. <https://doi.org/10.3390/ijms23169491>

12. Frank D. S., Matzger A. J. Probing the interplay between amorphous solid dispersion stability and polymer functionality // *Mol. Pharm.* – 2018. – V. 15. – P. 2714–2720. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00219>
13. Passerini N., Calogera G., Albertini B., Rodriguez L. Melt granulation of pharmaceutical powders: a comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes // *Int. J. Pharm.* – 2010. – V. 391. – P. 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.013>
14. Tran P., Pyo Y. C., Kim D. H. et al. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs // *Pharmaceutics*. – 2019. – V. 11, N 3. – P. 132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>
15. Kaushik R., Budhwar V., Kaushik D. An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion // *Recent Pat Drug Deliv Formul.* – 2020. – V. 14, N 1. – P. 63–74. <https://doi.org/10.2174/1872211314666200117094406>
16. Tekade A. R., Yadav J. N. A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs // *Adv. Pharmac. Bull.* – 2020 – V. 10, N 3. – P. 359–369. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>
17. Sukanya M., Kishore V. S. Design and development of solid dispersions of simvastatin for enhancing the solubility // *Am. J. Pharm. Tech. Res.* – 2012 – V 2, N 4. – P. 733–740.
18. Arunkumar N., Deecaraman M., Rani C. et al. Preparation and solid state characterization of atorvastatin nanosuspension for enhanced solubility and dissolution // *Int. J. Pharm. Tech. Res.* – 2009. – V. 1. – P. 1725–1730.
19. Narasaiah V. L., Reddy B. K., Kumar M. R. et al. Improved dissolution rate of atorvastatin calcium using solid dispersion with PEG 4000 // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2010. – V. 2. – P. 304–311.
20. Záhonyi P., Fekete D., Szabó E. et al. Integrated continuous melt granulation-based powder-to-tablet line: Process investigation and scale-up on the same equipment // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2023. – V. 189. – P. 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.06.005>
21. Grymonpré W., Verstraete G., Vanhoorne V. et al. Downstream processing from melt granulation towards tablets: In-depth analysis of a continuous twin-screw melt granulation process using polymeric binders // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2018. – V. 124. – P. 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.12.005>
22. Vo C. L., Park C., Lee B. J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2013. – V. 85, 3 Pt B. – P. 799–813.
23. Choudhary A., Rana A. C., Aggarwal G. et al. Development and characterization of an atorvastatin solid dispersion formulation using skimmed milk for improved oral bioavailability // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2012. – V. 2. – P. 421–428.

References

1. Mach F., Baigent C., Catapano A. L. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur. Heart J.* – 2020. – V. 41, N 1. – P. 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. Aldosari B. N., Almurshedi A. S., Alfagih I. M. et al. Formulation of Gelucire®-Based Solid Dispersions of Atorvastatin Calcium: In Vitro Dissolution and In Vivo Bioavailability Study // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2021. – V. 22. – P. 161. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02019-5>
3. Alshehri S., Imam S. S., Hussain A. et al. Potential of solid dispersions to enhance solubility, bioavailability, and therapeutic efficacy of poorly water-soluble drugs: newer formulation techniques, current marketed scenario and patents // *Drug Deliv.* – 2020. – V. 27, N 1. – P. 1625–1643. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1846638>
4. Bhalani D. V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A. K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics // *Biomedicines*. – 2022. – V. 10, N 9. – P. 2055. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>
5. Slamova M., Skolakova T., Skolakova A. et al. Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance // *J. Drug Delivery Sci. Technol.* – 2020. – V. 56. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101518>
6. Ohara T., Kitamura S., Kitagawa T., Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose // *Int. J. Pharm.* – 2005. – V. 302, N 1–2. – P. 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.06.019>

7. *Srinarong P., Waard H., Frijlink H. W., Hinrichs W. L.* Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2011. – V. 8, N 9. – P. 1121–1140. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.598147>
8. *Lisovyi V. M., Lyzhniuk V. V., Kostiuk V. H. et al.* Tekhnolohii otrymannia vysokorozchynnykh polimernykh kompozytsiinykh materialiv z aktyvnymy farmatsevtichnyimi inhediyentamy // *Tekhnolohii ta inzhynirynh.* – 2023. – № 3 (14). S. 26–35. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.3>
9. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Zastosuvannia polimeriv u tekhnolohii likarskykh plivok / *Zb. nauk. prats spivr. NMAPO imeni P. L. Shupyka.* – K., 2013. – Vyp. 22, Kn. 4. – S. 369–376. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2013_22%284%29_57
10. *Huang Y., Dai W. G.* Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2014. – V. 4, N 1. – P. 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>
11. *Choi M. J., Woo M. R., Choi H. G., Jin S. G.* Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 23, N 16. – P. 9491. <https://doi.org/10.3390/ijms23169491>
12. *Frank D. S., Matzger A. J.* Probing the interplay between amorphous solid dispersion stability and polymer functionality // *Mol. Pharm.* – 2018. – V. 15. – P. 2714–2720. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00219>
13. *Passerini N., Calogera G., Albertini B., Rodriguez L.* Melt granulation of pharmaceutical powders: a comparison of high-shear mixer and fluidised bed processes // *Int. J. Pharm.* – 2010. – V. 391. – P. 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.03.013>
14. *Tran P., Pyo Y. C., Kim D. H. et al.* Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs // *Pharmaceutics.* – 2019. – V. 11, N 3. – P. 132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>
15. *Kaushik R., Budhwar V., Kaushik D.* An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion // *Recent Pat Drug Deliv Formul.* – 2020. – V. 14, N 1. – P. 63–74. <https://doi.org/10.2174/1872211314666200117094406>
16. *Tekade A. R., Yadav J. N.* A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs // *Adv. Pharmac. Bull.* – 2020 – V. 10, N 3. – P. 359–369. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>
17. *Sukanya M., Kishore V. S.* Design and development of solid dispersions of simvastatin for enhancing the solubility // *Am. J. Pharm. Tech. Res.* – 2012 – V 2, N 4. – P. 733–740.
18. *Arunkumar N., Deecaraman M., Rani C. et al.* Preparation and solid state characterization of atorvastatin nanosuspension for enhanced solubility and dissolution // *Int. J. Pharm. Tech. Res.* – 2009. – V. 1. – P. 1725–1730.
19. *Narasaiah V. L., Reddy B. K., Kumar M. R. et al.* Improved dissolution rate of atorvastatin calcium using solid dispersion with PEG 4000 // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2010. – V. 2. – P. 304–311.
20. *Záhonyi P., Fekete D., Szabó E. et al.* Integrated continuous melt granulation-based powder-to-tablet line: Process investigation and scale-up on the same equipment // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2023. – V. 189. – P. 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.06.005>
21. *Grymonpré W., Verstraete G., Vanhoorne V. et al.* Downstream processing from melt granulation towards tablets: In-depth analysis of a continuous twin-screw melt granulation process using polymeric binders // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2018. – V. 124. – P. 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.12.005>
22. *Vo C. L., Park C., Lee B. J.* Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2013. – V. 85, 3 Pt B. – P. 799–813.
23. *Choudhary A., Rana A. C., Aggarwal G. et al.* Development and characterization of an atorvastatin solid dispersion formulation using skimmed milk for improved oral bioavailability // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2012. – V. 2. – P. 421–428.

Надійшла до редакції 30 липня 2024 р.
Прийнято до друку 16 серпня 2024 р.

Електронна адреса для листування з авторами: alena_08@ukr.net

(Роїк О. М.)