

УДК 615.45:615.014.21.001

<https://doi.org/10.24959/nphj.19.14>

В. В. Могилюк¹, Л. Л. Давтян², Д. О. Новиков¹, М. Г. Катинська¹, Ю. В. Шмирьова³,
О. О. Добровольний⁴

¹ Факультет біомедичних технологій, Університет «Україна», Україна

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Україна

³ Asahi Kasei Europe GmbH, Німеччина

⁴ ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна

Підходи до підвищення пероральної біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів другого класу за біофармацевтичною класифікаційною системою

Мета роботи полягає у порівнянні існуючих підходів до підвищення пероральної біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів II класу за біофармацевтичною класифікаційною системою та визначення серед них найбільш перспективних.

Матеріали та методи. Матеріалом статті слугували дані наукових досліджень стосовно підходів до підвищення пероральної біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів II класу, що мають високу проникність та незадовільну розчинність. Для дослідження використані методи інформаційного пошуку, систематизації, порівняння та узагальнення.

Результати та їх обговорення. Впродовж останніх 20 років на світовому ринку та різних етапах розробки лікарських засобів спостерігається постійне збільшення частки активних фармацевтичних інгредієнтів II класу за біофармацевтичною класифікаційною системою, тобто з низькою розчинністю та високою проникністю. Розглянуті підходи до підвищення пероральної біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів II класу, які можуть бути використані для розробки генеричних та модифікованих генеричних лікарських засобів. Наведені підходи розглянуті з точки зору принципу підвищення пероральної біодоступності. Зроблено висновок, що перспективні підходи до підвищення пероральної біодоступності повинні відповідати таким вимогам: швидкому досягненню високої (перенасиченої) концентрації і подальшому утриманню високої концентрації, що дозволяє розчинити активні фармацевтичні інгредієнти впродовж транзиту через кишківник. Підвищення розчинності і питомої поверхневої площі використовуються як основні важелі у всіх згаданих підходах до підвищення пероральної біодоступності. У той же час здатність до утворення перенасичених розчинів і утримання високої концентрації впродовж транзиту через кишківник відрізняється в залежності від підходу.

Висновки. До найбільш перспективних підходів до підвищення пероральної біодоступності, що сприяють утворенню перенасичених розчинів і підтримці високої концентрації впродовж транзиту, були віднесені: тверді аморфні дисперсії активних фармацевтичних інгредієнтів, рецептури, які утворюють в кишківнику міцели/емульсії або містять комплекси включення з циклодекстринами і піддаються перетравлюванню.

Ключові слова: біофармацевтична класифікаційна система; пероральна біодоступність; рН-залежна розчинність; перенасичений розчин; кінетика розчинення; тверда аморфна дисперсія; ліпідні рецептури; циклодекстрини

V. V. Mohylyuk¹, L. L. Davtian², D. O. Novykov¹, M. G. Katynska¹, Yu. V. Shmyrova³,
O. O. Dobrovolnyi⁴

¹ Faculty of Biomedical Technologies, University "Ukraine", Ukraine

² Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Ukraine

³ Asahi Kasei Europe GmbH, Germany

⁴ SIC "Borshchahivskiy Chemical Pharmaceutical Plant", Ukraine

Approaches of increasing oral bioavailability of class II active pharmaceutical ingredients in accordance with the biopharmaceutical classification system

Aim. To compare existing approaches used for enhancing oral bioavailability (BA) of class II active pharmaceutical ingredients (API) and categorize them in the order of most promising.

Materials and methods. The material of the article was literary data about approaches used for enhancing oral bioavailability of class II active pharmaceutical ingredients with a high permeability and poor solubility. Methods of information search, methods of comparison and generalization, systematic methods were used to carry out the research tasks.

Results and discussion. During last 20 years, the share of class II API in accordance with the biopharmaceutical classification system (i.e. with low solubility and high permeability) is continuously increasing at the world market and different stages of pharmaceutical product development. The approaches to improving oral BA of class II API which can be used to develop generic and modified generic drugs have been discussed in this article. These approaches

were considered from the point of view of the principle of increasing the oral BA. It is concluded that promising approaches to increase oral BA should meet the following requirements: rapid achievement of oversaturated API concentration and its subsequent maintenance, keeping the whole API dose dissolved during transit through the intestines. Increased solubility and specific surface area are used as the main levers in all these approaches to improve oral bioavailability. At the same time, the ability to form supersaturated solutions and the retention of high concentrations during transit through the intestine differs depending on the approach.

Conclusions. The most promising approaches to increase oral bioavailability, contributing to the formation of supersaturated solutions and maintaining high concentrations during transit are included: solid amorphous dispersions of API; digestible formulations that form micelles/emulsions in the intestine; and digestible inclusion complexes with cyclodextrins.

Key words: *biopharmaceutical classification system; oral bioavailability; pH-dependent solubility; supersaturated solution; dissolution kinetics; solid amorphous dispersion; lipid formulations; cyclodextrins*

В. В. Могилюк¹, Л. Л. Давтян², Д. А. Новиков¹, М. Г. Катинская¹, Ю. В. Шмырева³,
А. А. Добровольный⁴

¹ Факультет биомедицинских технологий, Университет «Украина», Украина

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Украина

³ AsahiKaseiEuropeGmbH, Германия

⁴ ЧАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина

Подходы к повышению пероральной биодоступности активных фармацевтических ингредиентов второго класса согласно биофармацевтической классификационной системе

Цель работы заключается в сравнении существующих подходов к повышению пероральной биодоступности активных фармацевтических ингредиентов II класса по биофармацевтической классификационной системе и определения среди них наиболее перспективных.

Материалы и методы. Материалом статьи служили данные литературы относительно подходов к повышению пероральной биодоступности активных фармацевтических ингредиентов II класса, которые имеют высокую проницаемость и неудовлетворительную растворимость. Для исследования использованы методы информационного поиска, систематизации, сравнения и обобщения.

Результаты и их обсуждение. В течение последних 20 лет на мировом рынке и на различных этапах разработки лекарственных средств наблюдается постоянное увеличение доли активных фармацевтических ингредиентов II класса согласно биофармацевтической классификационной системе, т. е. с низкой растворимостью и высокой проницаемостью. Рассмотрены подходы к повышению пероральной биодоступности активных фармацевтических ингредиентов II класса, которые могут быть использованы для разработки генерических и модифицированных генерических лекарственных средств. Данные подходы рассмотрены с точки зрения принципа повышения пероральной биодоступности. Было сделано заключение, что перспективные подходы к повышению пероральной биодоступности должны соответствовать следующим требованиям: быстрое достижение высокой (перенасыщенной) концентрации и последующее удержание высокой концентрации, которое позволяет растворить активные фармацевтические ингредиенты в течение транзита через кишечник. Повышение растворимости и удельной поверхностной площади используются как основные рычаги во всех упомянутых подходах к повышению пероральной биодоступности. В то же время способность к образованию перенасыщенных растворов и удержание высокой концентрации в течение транзита через кишечник отличаются в зависимости от подхода.

Выводы. К наиболее перспективным подходам к повышению пероральной биодоступности, способствующим образованию перенасыщенных растворов и поддержанию высокой концентрации в течение транзита, были отнесены: твердые аморфные дисперсии активных фармацевтических ингредиентов рецептуры, которые образуют в кишечнике мицеллы/эмульсии или содержат комплексы включения с циклодекстринами и поддаются перевариванию.

Ключевые слова: *биофармацевтическая классификационная система; пероральная биодоступность; pH-зависимая растворимость; перенасыщенный раствор; кинетика растворения; твердая аморфная дисперсия; липидные рецептуры; циклодекстрины*

Вступ. Усі активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) для перорального застосування відповідно до біофармацевтичної класифікаційної системи (БКС) поділяються на чотири класи [1] за двома вагомими характеристиками, а саме за розчинністю (насиченою концентрацією; мг/мл) і проникненням через стінку кишківника. Ці чотири класи були запропоновані на підставі математичної моделі для розрахунку фракції АФІ (% м/м), здатної абсорбуватись у кишківнику з суспензії [2]. До уваги зокрема брались такі

дані: доза АФІ, розчинність АФІ, концентрація на вході у кишківник, швидкість радіальної абсорбції у кишківнику, швидкість переміщення суспендованих часток АФІ у кишківнику. Користуючись цими даними, ми розрахували час розчинення АФІ з суспензії, час надходження АФІ у кишківник та, як наслідок, фракції АФІ (% м/м), здатної абсорбуватись. У роботі приділена увага АФІ II класу за БКС, що мають високу проникність та незадовільну розчинність. На теперішній час на світовому ринку АФІ

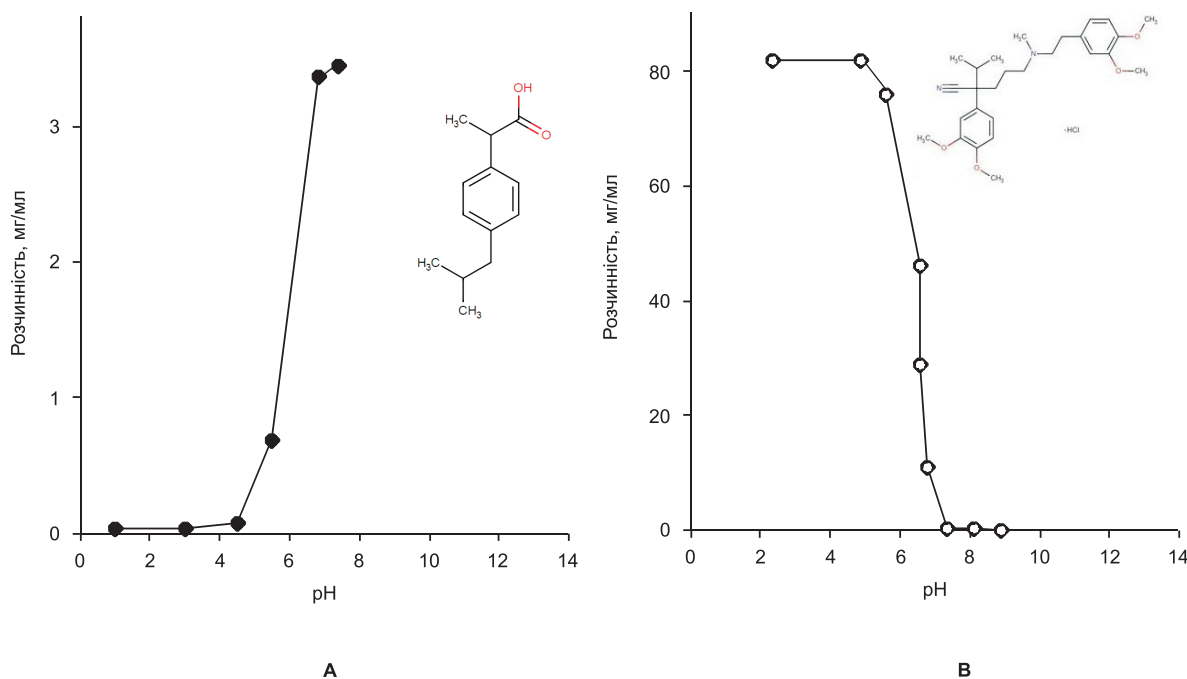


Рис. 1. Вплив рН на розчинність АФІ: **А**) ібупрофену (слабка кислота) [6]; **В**) верапамілу гідрохлориду (сіль слабкої основи) [7]

II класу становлять близько 30 % лікарських засобів (ЛЗ), у той час як їх частка у ЛЗ, що розробляються та ще не отримали регуляторного схвалення, становить до 60-70 % [3]. Підвищення розчинності АФІ II класу прирівнюється до АФІ I класу (висока проникність, висока розчинність), що вирішує такі типові проблеми як висока між- та внутрішньосуб'єктна варіабельність пероральної біодоступності (БД) та залежна від неї варіабельність фармакокінетичного (ФК) та фармакодинамічного (ФД) профілю і лікування в цілому. Зниження варіативності пероральної БД дозволяє більш точно підбирати дозу, підвищити ефективність лікування та знизити ризик виникнення та важкість перебігу побічних реакцій. Тому підходи до підвищення пероральної БД набувають все більшої популярності під час розробки сучасних пероральних ЛЗ з АФІ II класу за БКС.

Мета. Існують різні підходи до підвищення розчинності [4], що удосконалюються та втілюються

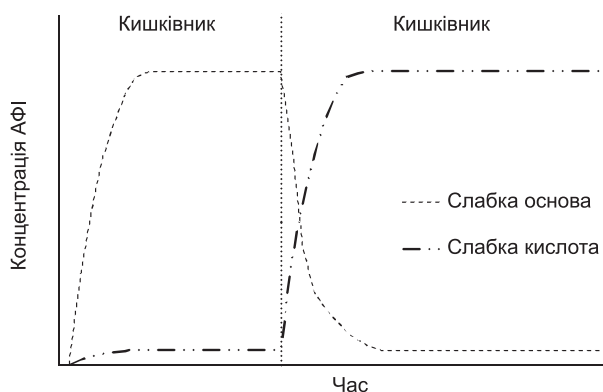


Рис. 2. Схематична ілюстрація кінетики зміни концентрації під час розчинення АФІ II класу при переході зі шлунка до кишечника

у практичне застосування різними методами. Мета цієї роботи полягає у порівнянні існуючих підходів до підвищення пероральної БД АФІ II класу за БКС та визначення серед них найбільш перспективних.

Матеріали та методи. Матеріалом статті слугували дані наукових досліджень стосовно підходів до підвищення пероральної біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів II класу, що мають високу проникність та незадовільну розчинність. Для дослідження використані методи інформаційного пошуку, систематизації, порівняння та узагальнення.

Результати та їх обговорення. Переважна більшість сполук, що належать до АФІ II класу, є слабкими основами або кислотами (або їх солями). Як наслідок, ці сполуки мають рН-залежну розчинність (рис. 1).

Слабкі кислоти погано розчиняються у середовищі шлунка (рН 1-2.5), але краще – у тонкому кишківнику, який складається з короткої дванадцятипалої кишки, де рН підвищується у напрямку від шлунка до порожньої (рН 6,6 ± 0,5) та клубової кишки (рН 7.5 ± 0,5), де зазвичай всмоктується АФІ [5]. Слабкі основи навпаки краще розчиняються у середовищі шлунка та гірше – у кишківнику (рис. 2).

Між розчинністю та кінетикою розчинення, що впливають на віднесення АФІ до певного класу за БКС, існує певний зв'язок через рівняння Nernst-Bruner, яке також відомо як модифіковане рівняння Noyes-Whitney:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A D (C_s - C_t)}{h}$$

де: dM/dt – кінетика розчинення АФІ; C_s – розчинність (насичена концентрація АФІ); C_t – концентрація АФІ у середовищі розчинення в момент часу t ; A – поверхнева площа; D – коефіцієнт дифузійного

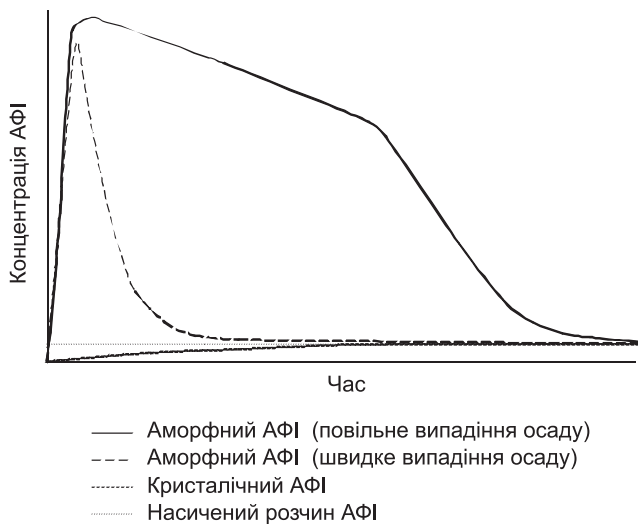


Рис. 3. Схематична ілюстрація кінетики зміни концентрації під час розчинення АФІ у кристалічній та аморфній формі (адаптовано з [9])

переносу; h – товщина дифузійного шару на поверхні розчинення [8].

Підвищення значення C_s або A підвищують значення dM/dt , тобто прискорюють кінетику розчинення. Підвищення значення C_s дозволяє розчинити більшу дозу АФІ у такому ж фізіологічному об'ємі рідини та потенційно підвищити абсорбовану фракцію АФІ.

Розчинність (C_s) або насичена концентрація АФІ є сталою величиною, на яку можна вплинути/підвищити з отриманням перенасиченого розчину АФІ. Перенасичені розчини є нестабільними, і з часом концентрація АФІ у розчині досягає рівноваги на рівні C_s з одночасним випадінням надлишку в осад. Якщо перенасичений розчин є важелем впливу на пероральну БД, то важливо, щоб концентрація перенасиченого розчину забезпечувала розчинення дози АФІ впродовж її транзиту через кишківник, де відбувається абсорбція. Таким чином, утримання перенасиченої концентрації впродовж певного часу є важливою характеристикою. Переведення АФІ з кристалічної в аморфну форму може призвести до значного перенасичення розчину, а потім і до швидкого чи повільного випадіння осаду (рис. 3) [9, 10].

Головним механізмом абсорбції для переважної більшості АФІ є пасивна дифузія [11]. У відповідності до першого закону Фіка дифузія, тобто масовий перенос речовини (I), залежить від градієнта концентрації та (dC/dx), а також коефіцієнта дифузії (D):

$$I = -D \frac{dC}{dx}.$$

Таким чином, чим вище концентрація АФІ у шлунку, тим вище швидкість абсорбції.

Відомості про рН-залежну розчинність АФІ II класу за БКС, важелі впливу на пероральну БД та кінетику зміни концентрації під час розчинення АФІ у кристалічній та аморфній формі, а також вплив концентрації АФІ на абсорбцію у кишківнику вико-

ристані далі у порівняльному аналізі різних підходів щодо підвищення пероральної БД.

Низка підходів до підвищення пероральної БД набула певної популярності. В цій роботі ми не акцентували увагу на оптимізації БД АФІ II класу за рахунок використання активних метаболітів, синтезу більш перспективних солей та інших підходів як дуже вартісних і здебільшого притаманних розробникам оригінальних ЛЗ. Ми сфокусувалися на підходах, які доступні переважній більшості виробників генеричних та модифікованих генеричних ЛЗ.

Найбільш простим і тривіальним підходом є зменшення розміру частинок АФІ, що одночасно з руйнуванням кристалічної решітки впливає на збільшення поверхневої площі (A). З часом цей підхід еволюціонував у використання нанокристалів зі ще більш великою питомою A , які окрім збільшення поверхневої площі здатні певною мірою утворювати перенасичені розчини АФІ. Пік популярності згідно з отриманням регуляторного схвалення у FDA припав на 2004-2005 роки. На зміну використанню нанокристалів прийшли аморфні тверді дисперсії (АТД), в яких розчинення полегшене завдяки відсутності кристалічної решітки, що дозволяє досягати швидкого розчинення та високих концентрацій перенасичених розчинів [12].

«АТД» дуже широкоживаний термін, який далеко не завжди правильно використовується у науковій літературі, здебільшого у зв'язку з труднощами аналітичного визначення твердого стану АФІ. Під цим терміном можуть згадуватись дійсно аморфні тверді дисперсії (тверді розчини), тверді дисперсії кристалів/нанокристалів або їх суміш [13].

На відміну від АТД на неорганічному носії АТД АФІ на полімерному носії здатні запропонувати не тільки швидке розчинення та високу концентрацію перенасиченого розчину, але ще й уповільнення випадіння осаду з перенасиченого розчину [14]. Тому останнім часом АТД АФІ на полімерному носії набули найбільшої популярності [3, 12, 15].

Такі підходи, як використання міцел (у тому числі з полімерами), ліпосомальних та ліпідних (включаючи неемульговані, емульговані та самоемульговані) рецептур, серед яких останні є найбільш популярними [16], можуть бути певним чином узагальнені з точки зору підходу до підвищення БД. За великим рахунком рецептури, отримані відповідно до вищезгаданих рецептур у кишківнику, перебувають у стані емульсій, мікроемульсій чи міцел, оскільки піддаються впливу жовчі та підшлункового секрету. Головна відмінність між цими рецептурами – це здатність допоміжних речовин бути перетравленими за участі ліпаз. Рецептури, що не перетравлюються, вивільняють АФІ поступово та абсорбуються в залежності від градієнту концентрації (везикулу ↔ середовища кишківника ↔ ліпідної мембрани кишківника). Якщо ліпази здатні перетравити допоміжні речовини, це спричиняє перенасичення розчину та більш швидку абсорбцію [17, 18].

Комплексоутворення також відноситься до підходів підвищення пероральної БД, серед яких найбільшої популярності набули комплекси включення молекул АФІ у гідрофобну порожнину циклодекстринів. Циклодекстрини розрізняються за кількістю ланок, що утворюють циклічну структуру ($\alpha - 6$, $\beta - 7$, $\gamma - 8$); маючи різний розмір гідрофобної порожнини, вони відповідно здатні включати молекули АФІ різних розмірів. Також циклодекстрини відрізняються боковим ланцюгом, є приклади зв'язку з полімером, як то β -циклодекстрин-декстран полімер [19]. За аналогією до ліпідних рецептур різні циклодекстрини мають різну здатність до перетравлювання. Наприклад, було *in vitro* з'ясовано, що серед α -, β -, γ - та 2-гідроксипропіл- β та γ -циклодекстринів тільки γ - та 2-гідроксипропіл- γ циклодекстрини можуть бути перетравлені α -амілазою і тому мають різну здатність до утворення перенасичених розчинів *in vivo* [20]. Для комплексів включення з циклодекстринами, що не перетравлюються, висока константа зв'язування АФІ з циклодекстрином може зашкодити БД АФІ [5].

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. На підставі наведеної методології перспективні підходи до підвищення пероральної БД мають відповідати наступним вимогам: швидке досягнення високої концентрації (перенасичений розчин) та подальше утримання високої концентрації, що дозволяє розчинити дозу АФІ впродовж транзиту через кишківник.

2. Підвищення розчинності та питома поверхнева площа використовуються як головні важелі впливу в усіх згаданих підходах підвищення пероральної БД. У той же час здатність до утворення перенасичених розчинів та утримання високої концентрації впродовж транзиту через кишківник розрізняється в залежності від підходу.

3. Тверда аморфна дисперсія, рецептури, що утворюють міцели/емульсії та піддаються травленню, як і циклодекстрини, що піддаються травленню та здатні утримувати перенасичену концентрацію впродовж транзиту АФІ через кишківник, є найбільш перспективними підходами до підвищення пероральної біодоступності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability / G. L. Amidon, H. Lennernäs, V. P. Shah, J. R. Crison // *Pharmac. Res.* – 1995. – № 12 (3). – P. 413–420.
2. Oh, D. M. Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: a mathematical model / D. M. Oh, R. L. Curl, G. L. Amidon // *Pharmac. Res.* – 1993. – № 10 (2). – P. 264–270.
3. Advances in polymer design for enhancing oral drug solubility and delivery / J. M. Ting, W. W. Porter, J. M. Mecca et al. // *Bioconjugate Chem.* – 2018. – № 29 (4). – P. 939–952. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00646>
4. Liu, R. Water-insoluble drug formulation / R. Liu. – Second Edition. – Boca Raton : CRC Press, 2008. – 685 p.
5. Singh, A. Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs / A. Singh, Z. A. Worku, G. Van den Mooter // *Expert Opinion on Drug Delivery.* – 2011. – № 8 (10). – P. 1361–1378. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.606808>
6. McConnell, E. L. Gut instincts : explorations in intestinal physiology and drug delivery / E. L. McConnell, H. M. Fadda, A. W. Basit // *Intern. J. of Pharmac.* – 2008. – № 364 (2). – P. 213–226. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.05.012>
7. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms : Ibuprofen / H. Potthast, J. B. Dressman, H. E. Junginger et al. // *J. of Pharmac. Sci.* – 2005. – № 94 (10). – P. 2121–2131.
8. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data : Verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol / H. Vogelpoel, J. Welink, G. L. Amidon et al. // *J. of Pharmac. Sci.* – 2004. – № 93 (8). – P. 1945–1956. <https://doi.org/10.1002/jps.20131>
9. Bavishi, D. D. Spring and parachute : how cocrystals enhance solubility / D. D. Bavishi, C. H. Borkhataria // *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials.* – 2016. – № 62 (3). – P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2016.07.001>
10. Kuentz, M. Drug supersaturation during formulation digestion, including real-time analytical approaches / M. Kuentz // *Advanced Drug Delivery Rev.* – 2018. – [Електронний ресурс]. – Available at : https://www.researchgate.net/publication/328919123_Drug_supersaturation_during_formulation_digestion_including_real-time_analytical_approaches
11. Curry, S. H. Introduction to Drug Disposition and Pharmacokinetics / S. H. Curry, R. Whelpton. – John Wiley & Sons, 2017. – 336 p.
12. Jermain, S. V. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery—An update / S. V. Jermain, C. Brough, R. O. Williams III // *Intern. J. of Pharmac.* – 2018. – № 535 (1-2). – P. 379–392. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.051>
13. Davis, M. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs / M. Davis, G. Walker // *J. of Controlled Release.* – 2018. – № 269. – P. 110–127. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.005>
14. Chaudhari, S. P. Mesoporous Silica as a Carrier for Amorphous Solid Dispersion / S. P. Chaudhari, A. Gupte // *British J. of Pharmac. Res.* – 2017. – № 16 (6). – P. 1–19. <https://doi.org/10.9734/bjpr/2017/33553>
15. Downstream processing of polymer-based amorphous solid dispersions to generate tablet formulations / B. Démuth, Z. K. Nagy, A. Balogh et al. // *Intern. J. of Pharmac.* – 2015. – № 486 (1-2). – P. 268–286. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.053>
16. Kalepu, S. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects / S. Kalepu, V. Nekkanti // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2015. – Vol. 5 (5). – P. 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>
17. Pouton, C. W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration : physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system / C. W. Pouton // *Eur. J. of Pharmac. Sci.* – 2006. – Vol. 29 (3-4). – P. 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.04.016>

18. Jannin, V. Complex Interplay Between Solubilization, Digestion, Supersaturation and Absorption of Poorly Soluble Drugs with Lipid-Based Formulations / V. Jannin // *Current Drug Delivery*. – 2018. – Vol. 15 (6). – P. 749–751. <https://doi.org/10.2174/1567201814666171018120817>
19. β -Cyclodextrin-dextran polymers for the solubilization of poorly soluble drugs / M. Di Cagno, T. T. Nielsen, K. L. Larsen et al. // *Intern. J. of Pharmac.* – 2014. – Vol. 468 (1-2). – P. 258–263. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.029>
20. In vitro investigations of α -amylase mediated hydrolysis of cyclodextrins in the presence of ibuprofen, flurbiprofen, or benzo [a] pyrene / L. R. Lumholdt, R. Holm, E. B. Jørgensen, K. L. Larsen // *Carbohydrate Res.* – 2012. – Vol. 362. – P. 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.09.018>

REFERENCES

1. Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., Crison, J. R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification : the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research*, 12 (3), 413–420.
2. Oh, D. M., Curl, R. L., Amidon, G. L. (1993). Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans : a mathematical model. *Pharmaceutical research*, 10 (2), 264–270.
3. Ting, J. M., Porter, W. W., Mecca, J. M., Bates, F. S., & Reineke, T. M. (2018). Advances in Polymer Design for Enhancing Oral Drug Solubility and Delivery. *Bioconjugate Chemistry*, 29 (4), 939–952. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00646>
4. Liu, R. (2008). *Water-insoluble drug formulation (Second Edition)*. Boca Raton: CRC Press, 685 p.
5. Singh, A., Worku, Z. A., Van den Mooter, Z. A. (2011). Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs. *Expert opinion on drug delivery*, 8 (10), 1361–1378. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.606808>
6. McConnell, E. L., Fadda, H. M., Basit, A. W. (2008). Gut instincts : explorations in intestinal physiology and drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 364 (2), 213–226. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.05.012>
7. Potthast, H., Dressman, J. B., Junginger, H. E., Midha, K. K., Oeser, H., Shah, V. P., Barends, D. M. (2005). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms : Ibuprofen. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94 (10), 2121–2131.
8. Vogelpoel, H., Welink, J., Amidon, G. L., Junginger, H. E., Midha, K. K., Möller, H., ... Barends, D. M. (2004). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data : Verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93 (8), 1945–1956. <https://doi.org/10.1002/jps.20131>
9. Bavishi, D. D., & Borkhataria, C. H. (2016). *Spring and parachute : How cocrystals enhance solubility*. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 62 (3), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2016.07.001>
10. Kuentz, M. (2018). *Drug supersaturation during formulation digestion, including real-time analytical approaches*. Advanced drug delivery reviews. Available at : https://www.researchgate.net/publication/328919123_Drug_supersaturation_during_formulation_digestion_including_real-time_analytical_approaches
11. Curry, S. H., Whelpton, R. (2017). *Introduction to Drug Disposition and Pharmacokinetics*. John Wiley & Sons, 336.
12. Jermain, S. V., Brough, C., & Williams, R. O. (2018). Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery – An update. *International Journal of Pharmaceutics*, 535 (1-2), 379–392. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.051>
13. Davis, M., & Walker, G. (2018). Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*, 269, 110–127. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.005>
14. Chaudhari, S., & Gupte, A. (2017). Mesoporous Silica as a Carrier for Amorphous Solid Dispersion. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 16 (6), 1–19. <https://doi.org/10.9734/bjpr/2017/33553>
15. Démuth, B., Nagy, Z. K., Balogh, A., Vigh, T., Marosi, G., Verreck, G., ... Brewster, M. E. (2015). Downstream processing of polymer-based amorphous solid dispersions to generate tablet formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 486 (1–2), 268–286. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.053>
16. Kalepu, S., & Nekkanti, V. (2015). Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5 (5), 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>
17. Pouton, C. W. (2006). Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration : Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29 (3-4), 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.04.016>
18. Jannin, V. (2018). Complex Interplay Between Solubilization, Digestion, Supersaturation and Absorption of Poorly Soluble Drugs with Lipid-Based Formulations. *Current Drug Delivery*, 15 (6), 749–751. <https://doi.org/10.2174/1567201814666171018120817>
19. Di Cagno, M., Terndrup Nielsen, T., Lambertsen Larsen, K., Kuntsche, J., & Bauer-Brandl, A. (2014). β -Cyclodextrin-dextran polymers for the solubilization of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 468 (1-2), 258–263. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.029>
20. Lumholdt, L. R., Holm, R., Jørgensen, E. B., & Larsen, K. L. (2012). In vitro investigations of α -amylase mediated hydrolysis of cyclodextrins in the presence of ibuprofen, flurbiprofen, or benzo[a]pyrene. *Carbohydrate Research*, 362, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.09.018>

Відомості про авторів:

Могилюк В. В., канд. фармац. наук, доцент кафедри фармації, факультет біомедичних технологій, Університет «Україна».

E-mail: valentyn.mohylyuk@gmail.com

Давтян Л. Л., д-р фармац. наук, професор, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

Новиков Д. О., д-р фармац. наук, професор факультету біомедичних технологій, Університет «Україна»

Катинська М. Г., канд. фармац. наук, факультет біомедичних технологій, Університет «Україна»

Шмирьова Ю. В., канд. фармац. наук, AsahiKaseiEuropeGmbH

Добровольний О. О., канд. фармац. наук, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Information about authors:

Mohylyuk V. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacy, Faculty of Biomedical Technologies, University "Ukraine", Kyiv, Ukraine. E-mail: valentyn.mohylyuk@gmail.com

Davtian L. L., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

Novykov D. O., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, Faculty of Biomedical Technologies, University "Ukraine"

Katynska M. G., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Faculty of Biomedical Technologies, University "Ukraine"

Shmyrova Yu. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), AsahiKaseiEuropeGmbH

Dobrovolnyi O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP"

Сведения об авторах:

Могилюк В. В., канд. фармац. наук, доцент кафедры фармации, факультет биомедицинских технологий, Университет «Украина».

E-mail: valentyn.mohylyuk@gmail.com

Давтян Л. Л., д-р фармац. наук, профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

Новиков Д. А., д-р фармац. наук, профессор факультета биомедицинских технологий, Университет «Украина»

Катинская М. Г., канд. фармац. наук факультета биомедицинских технологий, Университет «Украина»

Шмырева Ю. В., канд. фармац. наук, AsahiKaseiEuropeGmbH

Добровольный А. А., канд. фармац. наук, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Надійшла до редакції 26.05.2019 р.