

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ МЕТИЛУРАЦИЛА В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

В.В. Грих*, **И.И. Краснюк-мл.**, доктор фармацевтических наук,
И.И. Краснюк, доктор фармацевтических наук, профессор,
А.В. Беляцкая, кандидат фармацевтических наук, **О.И. Степанова**,
Т.М. Кошелева, **Л.В. Овсянникова**, **О.Н. Плахотная**, кандидат химических наук,
Л.А. Король, кандидат фармацевтических наук, **А.Н. Галайко**
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Лекарственные формы метилурацила широко применяются в различных областях медицины. Наиболее рациональным для этого лекарственного вещества является пероральный путь введения. Однако метилурацил обладает малой растворимостью в воде, что снижает биофармацевтические характеристики лекарственных препаратов на его основе. Согласно анализу данных литературы, перспективной технологией, способной повысить биодоступность малорастворимого метилурацила, сократить время его растворения, а также улучшить его фармацевтические показатели, является получение твердых дисперсий с метилурацилом. Развитие синтетической химии, особенно химии полимеров, способствует появлению исключительных возможностей для поиска новых полимерных комбинаций и создания твердых дисперсий.

Ключевые слова: метилурацил, твердые дисперсии, полимеры, растворимость, биодоступность.

*E-mail: Viktoriya.grikh@mail.ru

Метилурацил (6-метилурацил, 6-метил-2,4-пиримидиндион, 6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин, диоксометилтетрагидропиримидин) – известная субстанция, которая применяется при лечении заболеваний различной этиологии [1]. Метилурацил является производным пиримидина – структурного элемента нуклеиновых кислот [2]. По своим физическим свойствам метилурацил – это белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде (до 0,9% при температуре 20°C) и спирте 96%, практически не растворим в хлороформе [3], растворим в 0,1N водном растворе ледяной уксусной кислоты. В виде водных растворов (рН 7,0) не разлагается при температуре 100°C в течение 30 мин [2]. 6-Метилурацил обладает высокой температурой плавления (>300°C) [4]. Метилурацил необходимо хранить в хорошо закупоренной таре в сухом месте [3].

Лекарственные формы (ЛФ) метилурацила широко применяются в различных областях медицины. Фармакологическое действие метилурацила заключается в усилении роста и размножения клеток, улучшая течение регенерации в поврежденных тканях [5]. Известно, что данное синтетическое пиримидиновое производное активизирует внутриклеточные биосинтетические процессы, в частности

синтез нуклеиновых кислот и белков. Также метилурацил вызывает изменения клеточного состава периферической крови [6], стимулирует пролиферацию в клеточных популяциях [7]. Экспериментально установлено, что метилурацил обладает анаболической и антикатаболической активностью; способствует заживлению ран, стимулирует клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Основное фармакологическое действие метилурацила – противовоспалительное [2]. Метилурацил способствует восстановлению целостности кожи при язвах, включая лепрозные и лейшманиозные, его применяют также для обработки операционных ран [6], при переломах костей [2], вяло заживающих ожогах, лучевых поражениях кожи (эпителииты) [8].

Характерная особенность препарата – стимулирующее влияние на кроветворение, в частности метилурацил усиливает образование лейкоцитов и эритроцитов в костном мозге [5]. Важным свойством данного соединения является стимуляция эритро- и особенно лейкопоэза при угнетении кроветворения. Данный процесс в основном реализуется за счет гранулоцитов. Метилурацил хорошо зарекомендовал себя в качестве стимулятора лейкопоэза. Данный лекарственный препарат назначают при агранулоцитарной ангине, алиментарно-токсической алейкии, хроническом бензолном отравлении, лейкопении в результате химиотера-

пии злокачественных новообразований, при рентгено- и радиотерапии и других состояниях, сопровождающихся лейкопенией различной этиологии. Метилурацил служит также корректором при применении препаратов, угнетающих кроветворение [5]. Доказана эффективность метилурацила в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при ректитах, сигмоидитах, колитах и хроническом гастрите. Терапевтическое действие лекарственного вещества связано с нормализацией нуклеинового обмена в слизистой оболочке. Метилурацил назначают при гепатитах и панкреатитах.

Метилурацил применяют внутрь и местно. Препарат назначают внутрь (во время и после еды) взрослым по 0,5 г 4 раза в день (при необходимости до 6 раз в сутки); детям от 3 до 8 лет — по 0,25 г, старше 8 лет — по 0,25–0,5 г 3 раза в день. Курс лечения при заболеваниях желудочно-кишечного тракта продолжается обычно 30–40 дней, в других случаях он может быть короче.

Суппозитории, содержащие метилурацил, используют для лечения ректитов, сигмоидитов, язвенных колитов (по 1–4 свечи в день). Метилурациловую мазь 10% применяют местно при ранах, ожогах, трофических язвах [2]. Известно, что метилурацил не оказывает местного раздражающего действия [9]. Экспериментально установлено, что накожные аппликации метилурацила в составе мягких ЛФ стимулируют пролиферативные процессы в эпидермисе в зависимости от дозы. Данный эффект отчетливо проявляется в поврежденной коже, где метилурацил оказывает ранозаживляющее действие, одновременно модифицирует течение воспалительного процесса в сторону активизации фибробластической реакции [6].

Препарат обычно хорошо переносится, однако в некоторых случаях возможны аллергические кожные реакции (уртикарная сыпь), головная боль, головокружение. Метилурацил противопоказан при острых и хронических лейкоемических формах лейкоза (особенно миелоидных), лимфогранулематозе, злокачественных заболеваниях костного мозга.

Метилурацил выпускается в виде различных ЛФ: таблетки по 0,5 г (№ 10, 50); суппозитории ректальные по 0,5 г (№ 10); 10% мазь в тубах по 25, 40 и 80 г и в банках по 15, 25, 50 и 75 г [2]. Сроки годности ЛФ, содержащих метилурацил, разные: порошок — 5 лет, таблетки — 5 лет, мазь — 3 года, свечи — 2 года.

Влияние особенностей технологического процесса и типа ЛФ на фармакологическую активность вещества чрезвычайно велико, так как в данном случае имеет место зависимость качества лекарственного препарата от выбора целесообразной ЛФ и технологии ее изготовления [7]. Пероральный путь

введения метилурацила — наиболее рациональный. Оптимальная ЛФ для приема метилурацила внутрь — таблетки. По сравнению с другими ЛФ таблетки имеют следующие преимущества: возможность длительного хранения, точность дозирования, длительное действие лекарственного вещества, последовательное всасывание активных веществ, маскировка неприятного вкуса или запаха; портативность, возможность сочетания веществ, не совместимых по их физико-химическим свойствам в других ЛФ. Тем не менее, пероральный способ приема имеет и фармакокинетические недостатки, а именно: большие потери действующего вещества при первом прохождении через печень, медленный терапевтический эффект [10].

Одним из показателей эффективной фармакотерапии метилурацила является поддержание необходимой концентрации действующего вещества в кровотоке, благодаря чему обеспечивается требующийся терапевтический эффект. При прочих равных условиях именно растворимость лекарственных веществ в значительной степени характеризует фармакологическую активность препарата и используется для неэкспериментального прогнозирования его биологической доступности [11]. Биодоступность характеризуется такими показателями, как доля всосавшегося в кровь лекарственного вещества от его общего содержания в ЛФ, скорость попадания в кровяное русло, время поддержания постоянной концентрации в организме. Как правило, между скоростью растворения лекарственного вещества в биологических жидкостях и его биодоступностью существует линейная зависимость. Поскольку биодоступность не является неизменным параметром, при создании современных ЛФ можно значительно ее увеличить [12]. В настоящее время не теряет своей актуальности проблема поиска способов повышения биодоступности и улучшения свойств растворимости плохо растворимых лекарственных веществ. Для улучшения растворимости и ускорения абсорбции вещества предложены различные методы, в частности микронизация, солиubilization, образование солевых форм, использование соразтворителя, комплексообразование с полимерами, а также растворение с помощью поверхностно-активных веществ [13].

Теоретически скорость растворения лекарственного вещества может быть повышена путем уменьшения размера частиц. Однако микронизация не всегда обеспечивает увеличение скорости растворения и абсорбции лекарственного соединения в составе твердой ЛФ, что, возможно, обусловлено процессами агломерации и агрегации, которые возникают при резком увеличении удельной поверхности частиц, а также при усилении притяжения Ван-дер-Ваальса между неполярными молекулами

в результате микронизации [14]. Высокая дисперсность может привести к снижению фармакологической активности в результате сорбции лекарственного вещества на стенках измельчающей и другой аппаратуры, в результате чего производственные потери весьма высоки. При контакте с воздухом на поверхности частиц может произойти адсорбция газов, влаги, пыли и т.д. [15].

Метилурацил относится к веществам, обладающим малой растворимостью в воде, что в некоторой степени снижает биофармацевтические характеристики лекарственных препаратов на его основе. Наиболее эффективным на протяжении многих лет (с 1961 г.) считается метод получения твердых дисперсий (ТД). Данная технология улучшения физико-химических свойств активных веществ не сложна в исполнении, экономична и выгодна, а также универсальна [16]. В литературе есть данные о том, что этот метод ранее применялся при производстве пероральных ЛФ других лекарственных веществ, в частности фурацилина, эритромицина, стрептоцида, сульфадиметоксина, рутина [11, 17–19]. Метод ТД – перспективное направление совершенствования технологии ЛФ и повышения биодоступности путем увеличения растворимости веществ с низкой растворимостью [20, 21].

ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из лекарственного вещества и носителя, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу лекарственного вещества или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя [22]. В данном случае носителем для получения ТД служат различные вещества неполимерной структуры, а также полимеры и их комбинации, например поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, метилцеллюлоза и т.д. [21]. Развитие синтетической химии, особенно химии полимеров, создало исключительные возможности для возникновения направления, стимулирования разработки и усовершенствования ЛФ [23], а также для поиска новых полимерных комбинаций для получения ТД. Кроме того, для ТД характерна (иная трактовка) дисперсия одного или нескольких активных ингредиентов в инертном носителе матрицы в твердом состоянии, которая обычно хорошо растворима в воде и может быть приготовлена различными способами, включая плавление, растворение и комбинированное плавление и растворение [24].

Согласно источникам литературы, важной особенностью метода получения ТД является использование полимеров в качестве соединений, при взаимодействии с которыми можно получить действующее вещество с модифицированными свойствами, что ведет к расширению технологических

приемов и созданию рациональной ЛФ лекарственного вещества. [21]. Применение данного метода для улучшения физико-химических свойств метилурацила весьма перспективно в широком диапазоне: для оптимизации высвобождения лекарственного вещества из ЛФ; повышения биодоступности и усиления фармакологической активности вещества за счет увеличения его растворимости и скорости высвобождения из ЛФ; возможности создания пролонгированной формы, создания ЛФ с контролируемым высвобождением лекарственного вещества направленного транспорта в орган-мишень; устранения нежелательных побочных реакций на организм; уменьшения токсичности и раздражающего действия на слизистые оболочки и т.д. [15]. Однако в литературе нет информации о получении и исследовании ТД метилурацила с полимерами (поливинилпирролидоном или полиэтиленгликолем различной молекулярной массы) для повышения растворимости лекарственного вещества с целью оптимизации биофармацевтических свойств твердых лекарственных форм на основе метилурацила.

Использование метилурацила в современной фармакотерапии остается актуальным и в настоящее время. Как производное пиримидина он может служить исходным материалом для образования нуклеиновых кислот, усиливая синтез белка в организме. Повышение растворимости метилурацила – актуальная проблема фармацевтической науки, ее решение позволит улучшить ряд показателей качества твердых ЛФ на его основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузев К.С., Архапчев В.И., Ноздрин В.И., Влияние мазевой основы на фармакокинетику метилурацила. Фармация, 2008; 6: 47–51.
2. Машковский М.Д., Лекарственные средства. 2006; 706–7.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XII изд., часть 1. 2007; 588–9.
4. Гуськов В.Ю., Иванов С.П., Кудашева Ф.Х., Муринов Ю.И. Способ получения сорбента. Патент РФ № 2452562. Изобретения и полезные модели. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). 2012; 16.
5. Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г. и др. Средство для местного лечения заболеваний пародонта. Патент РФ № 2491061. Изобретения и полезные модели. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). 2013; 24.
6. Ноздрин В.И., Белоусова Т.А., Яцковский А.Н. Морфологические аспекты дерматотропного действия метилурацила в условиях накожного применения. Морфология, 2002; 122 (5): 74–8.
7. Попова О.И. Влияние 6-метилурацила на обмен свободных нуклеотидов в нормальной и регенерирующей печени крыс. Автореф. дис. канд. биол. на-ук. М., 1980; 23.
8. Германович М.Л. Лечебное действие метацила (4-метилурацила) при повреждениях слизистых оболочек у больных, подвергающихся лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей. Материалы Конференции по применению пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины. 1963; 17–20.

9. Лазурина Л.П., Лосицкая О.С., Басарева О.И., Букреева Е.М., Самохвалова И.В. Фармацевтическая антибактериальная композиция для местного применения на основе активных биометаллокомплексов. Патент РФ № 2489147. Изобретения и полезные модели. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). 2013; 22.
10. Khosro Adibkia, Alireza Mohajjel Nayebi, Mohammad Barzegar-Jalali1, Siavash Hosseinzadeh, Saeed Ghanbarzadeh3, Afshin Shivai, Comparison of the Analgesic Effect of Diclofenac Sodium-Eudragit® RS100 Solid Dispersion and Nanoparticles Using Formalin Test in the Rats. *Adv. Farm. Bjull.*, 2015, 5(1): 77–81.
11. Краснюк И.И. (мл.), Краснюк И.И., Ковальский И.В., Беляцкая А.В., Никулина О.И., Харитонов Ю.Я. и др. Способ получения таблеток рутин. Патент РФ № 2523562. Изобретения и полезные модели. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). 2014; 20.
12. Ковальский И.И., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.), Никулина О.И., Беляцкая А.В. Изучение растворимости рутин из твердых дисперсий. *Хим.-фарм. журн.*, 2013; 47 (11): 42–5.
13. Laxmikant Ramvallabh Zawar, Sanjay Baburao Bari, Preparation, Characterization and in Vivo Evaluation of Antihyperglycemic Activity of Microwave Generated Repaglinide Solid Dispersion. *Him. Farm. Bjulleten'*, 2012; 60 (4): 482–7.
14. Пожарицкая О.Н., Вайнштейн В.А., Стрелкова Л.Ф., Калинина Н.А. Изучение механизма высвобождения нифедипина из твердых дисперсных систем на основе полиэтиленгликоля 1500. *Фармация*, 1999; 2: 18–20.
15. Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Никулина О.И., Харитонов Ю.Я., Грих В.В. Биофармацевтические аспекты применения твердых дисперсий. В сб.: А.И. Тенцова. «Эпоха в фармации». М., 2014; 62–5.
16. Mohammad Reza Sichi-Shadbad, Saeed Ghanbarzadeh, Mohammad Barzegar-Jalali, Hadi Valizadeh, Alireza Taherpoor, Ghobad Mohammadi, Azim Barzegar-Jalali, Khosro Adibkia. Development and Characterization of Solid Dispersion for Dissolution Improvement of Furosemide. *Adv. Farm. Bjull.*, 2014; 4(4): 391-9.
17. Atsushi Sakurai, Toshiro Sakai, Kazuhiro Sako, Yoshie Maitani. Polymer Combination Increased Both Physical Stability and Oral Absorption of Solid Dispersions Containing a Low Glass Transition Temperature Drug: Physicochemical Characterization and in Vivo Study. *Him. Farm. Bjulleten'*, 2012; 60 (4): 459–64.
18. Краснюк И.И. (мл.), Степанова О.И., Беляцкая А.В., Король Л.А. Разработка состава и технологии быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина. *Фармация*, 2015; 3: 36–9.
19. Краснюк И.И. (мл.), Краснюк И.И., Попков В.А., Решетняк В.Ю., Швецова А.С. Способ получения таблеток эритромицина. Патент РФ № 2403049. Бюллетень федерального института промышленной собственности. Изобретения и полезные модели. 2010; 31 (III ч.): 583.
20. Овсянникова Л.В., Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Никулина О.И., Грих В.В. Роль твердых дисперсий с полимерами в изменении оптических свойств растворов и кристаллического строения диклофенака. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*, 2014; 12: 59–60.
21. Ковальский И.И., Краснюк И.И., Никулина О.И., Беляцкая А.В. и др. Способ введения твердых дисперсий флавоноидов в таблетированные лекарственные формы. Материалы международной научно-практической конференции Общества науки и творчества. Казань, 2013; 60–3.
22. Хабриев Р.У., Попков В.А., Решетняк В.Ю., Краснюк И.И., Манахова О.В. Повышение растворимости ангиопротектора методом твердых дисперсий. *Хим.-фарм. журн.*, 2009; 43 (8): 45–9.
23. Алексеев К.В., Грицкова И.А., Кедик С.А. Полимеры для фармацевтической технологии. М.: 2011; 511.
24. Noushin Bolourchian, Mohammad Mehdi Mahboobian, SiminDadachzadeh, The Effect of PEG Molecular Weights on Dissolution Behavior of Simvastatin in Solid. *Dispersions.Iran.farm. issled. zhurnal*, 2013; 12: 11–20.

Поступила 15 декабря 2015 г.

PROSPECTS FOR USING SOLID METHYLURACIL DISPERSIONS IN MEDICINE AND PHARMACY

V.V. Grikh, I.I. Krasnyuk, Jr., PhD; Professor I.I. Krasnyuk, PhD; A.V. Be-lyatskaya, PhD; O.I. Stepanova;

T.M. Kosheleva; L.V. Ovsyannikova; O.N. Plakhotnaya, PhD; L.A. Korol, PhD; A.N. Galaiko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

SUMMARY

Methyluracil dosage forms are commonly used in different fields of medicine. The oral route is the most effective route of administration for this drug substance. However, methyluracil is slightly soluble in water, which reduces the biopharmaceutical characteristics of its based drugs. Analysis of the data available in the literature has shown that the preparation of solid dispersions with methyluracil is a promising technology that can enhance the bioavailability of slightly soluble methyluracil, shorten its dissolution time, and improve its pharmaceutical parameters. The development of synthetic chemistry, polymer chemistry in particular, provides possibilities to search for novel polymer combinations and to design solid dispersions.

Key words: methyluracil, solid dispersions, polymers, solubility, bioavailability.

REFERENCES

1. Guzev K.S., Arharchev V.I., Nozdrin V.I. The influence of ointment base on the pharmacokinetics of methyluracil. *Farmatsiya*, 2008; 6: 47–51 (in Russian).
2. Mashkovskii M.D. *Drugs*, 15th edition. 2006: 706–7 (in Russian).
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XI ed. 2007, part 1; 588–89 (in Russian).
4. Guskov V.Yu., Ivanov S.P., Kudasheva F.H., Murinov Yu.I. The method for producing the sorbent. Patent of RF № 2452562. Inventions and utility models. Official Bulletin of the Federal Service of Intellectual Property (Rospatent). 2012; 16 (in Russian).
5. Svetlakov E.N., Mandra Yu. V., Larionov L.P., Khonina T.G. et al. The agent for the local treatment of periodontal diseases. Patent of RF № 2491061. Inventions and utility models. Official Bulletin of the Federal Service of Intellectual Property (Rospatent). 2013; 24 (in Russian).
6. Nozdrin V.I., Belousova T.A., Jackovskij A.N. The morphological aspects of dermatropic action of methyluracil in a dermal application. *Morfologija*, 2002; 122 (5): 74–8 (in Russian).
7. Popova O.I. The effect of 6-methyluracil on the exchange of free nucleotides in normal and regenerating rat's liver. *Author. Dis. cand. biol. Sciences*. Moscow, 1980; 23 (in Russian).
8. Germanovich M.L. The therapeutic effect of metatsil (4 methyluracil) for damaged mucous membranes in patients, who have undergone radiation therapy due to the presence of a malignant tumor. *Proceedings of the Conference on the Application of pyrimidine derivatives in oncology and other fields of medicine*. 1963; 17–20 (in Russian).
9. Lazurina L.P., Losiskaya O.S., Basareva O. I., Bukreeva E.M., Samohvalova I.V. Pharmaceutical antibacterial composition for topical application on the basis of active organic metal complex. Patent of RF № 2489147.1. Inventions and utility models. Official Bulletin of the Federal Service of Intellectual Property (Rospatent). 2013; 22 (in Russian).
10. Khosro Adibkia1, AlirezaMohajjel Nayebi2, Mohammad Barzegar-Jalali1, Siavash Hosseinzadeh3, Saeed Ghanbarzadeh3, Afshin Shivai, Comparison of the Analgesic Effect of Diclofenac Sodium-Eudragit® RS100 Solid Dispersion and Nanoparticles Using Formalin Test in the Rats. *Adv. Farm. Bjull.*, 2015; 5 (1): 77–81.

11. Krasnyuk I.I. (Jr.), Krasnyuk I.I., Kowalski I.V., Belyackaya A.V., Nikulina O.I., Haritonov Yu.Ya. et al. The method for producing tablets of routine. Patent of RF 2523562. Inventions and utility models. Official Bulletin of the Federal Service of Intellectual Property (Rospatent). 2014;20 (in Russian).
12. Kowalski I.I., Krasnyuk I.I., Krasnyuk I.I. (Jr.), Nikulina O.I., Belyackaya A.V. The study of the solubility of the routine from solid dispersions. *Him.-Farm. Zhurnal*, 2013; 47 (11): 42–5 (in Russian).
13. Laxmikant Ramvallabh Zawar, Sanjay Baburao Bari, Preparation, Characterization and in Vivo Evaluation of Antihyperglycemic Activity of Microwave Generated Repaglinide Solid Dispersion. *Him. Farm. Bjulleten'*, 2012, 60 (4): 482–7.
14. Pozharickaya O.N., Waynshteyn V.A., Strelkova L.F., Kalinina N.A. Study of the mechanism of release of nifedipine from solid dispersions based on polyethylene glycol 1500. *Farmatsiya*, 1999; 2: 18–20 (in Russian).
15. Krasnyuk I.I. (Jr.), Belyackaya A.V., Nikulina O.I., Haritonov Yu.Ya., Grikh V.V. Biopharmaceutical aspects of solid dispersions.«A.I. Tentsova.Epoch in pharmacy». Moscow, 2014; 62–5 (in Russian).
16. Mohammad Reza Siah-Shadbad, Saeed Ghanbarzadeh, Mohammad Barzegar-Jalali, HadiValizadeh, Alireza Taherpoor, Ghobad Mohammadi, AzimBarzegar-Jalali, Khosro Adibkia. Development and Characterization of Solid Dispersion for Dissolution Improvement of Furosemide.*Adv. Farm. Bjull.*, 2014; 4 (4): 391–9.
17. Atsushi Sakurai, Toshiro Sakai, Kazuhiro Sako, YoshieMaitani. Polymer Combination Increased Both Physical Stability and Oral Absorption of Solid Dispersions Containing a Low Glass Transition Temperature Drug: Physicochemical Characterization and in Vivo Study. *Him. Farm. Bjulleten'*, 2012; 60 (4): 459–64.
18. Krasnyuk I.I. (Jr.), Stepanova O.I., Belyackaya A.V., Korol' L.A. The development of technology and fast-dissolving dosage forms of furatsilin. *Farmatsiya*, 2015; 3: 36–9 (in Russian).
19. Krasnyuk I.I. (Jr.), Krasnyuk I.I., Popkov V.A., Reshetnyak V.Yu., Shvecova A.S. The process of preparing tablets of erythromycin. Patent of RF № 2403049. Bulletin of the Federal Institute of Industrial Property. Inventions and utility models. Moscow, 2010; 31 (III part): 583 (in Russian).
20. Ovsyannikova L.V., Krasnyuk I.I. (Jr.), Belyackaya A.V., Nikulina O.I., Grikh V.V. The role of solid dispersions with polymers in the change of optical properties of the solution and in the crystal structure of diclofenac. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*, 2014;12: 59–60 (in Russian).
21. Kowalski I.I., Krasnyuk I.I., Nikulina O.I., Belyackaya A.V. The method of introduction of solid dispersions of flavonoids in tablet dosage forms. The materials of international scientific-practical conference of the Society of Science and Creativity. Kazan, 2013; 60–3 (in Russian).
22. Habriev R.U., Popkov V.A., Reshetnyak V.Yu., Krasnyuk I.I., Manahova O.V. Increasing of solubility of angioprotectors by method of solid dispersions. *Him.-farm. zhurnal.*; 2009; 43 (8): 45–9 (in Russian).
23. Alekseev K.V., Grickova I. A., Kedik S.A. Polymers for the Pharmaceutical technology: a tutorial. Moscow: 2011; 511 (in Russian).
24. Noushin Bolourchian, Mohammad Mehdi Mahboobian, Simin Dadachzadeh, The Effect of PEG Molecular Weights on Dissolution Behavior of Simvastatin in Solid Dispersions. *Iran. farm. issued. zhurnal*, 2013; 12: 11–20.