



Оригинальная статья / Research article

## Изучение влияния технологических методов на растворение рентгеноаморфной системы эфавиренз-мезопористый носитель

С. А. Золотов<sup>1</sup>, Н. Б. Демина<sup>2</sup>, Е. С. Пономарев<sup>1</sup>✉, И. А. Даин<sup>1</sup>, А. С. Золотова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ООО «АМЕДАРТ», 109316, Россия, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 24

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Пономарев Евгений Сергеевич. E-mail: eugene.s.ponomarev@gmail.com

ORCID: С. А. Золотов – <https://orcid.org/0000-0002-1852-7615>; Н. Б. Демина – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>; Е. С. Пономарев – <https://orcid.org/0000-0003-2538-5544>;  
И. А. Даин – <https://orcid.org/0000-0002-8101-0758>; А. С. Золотова – <https://orcid.org/0000-0003-2854-1653>.

Статья поступила: 10.01.2022

Статья принята в печать: 10.03.2022

Статья опубликована: 25.08.2022

### Резюме

**Введение.** Низкая растворимость фармацевтических субстанций (ФС) в физиологическом диапазоне pH желудочно-кишечного тракта может отрицательно повлиять на их всасывание и биодоступность. В последние десятилетия были предложены различные способы повышения растворимости субстанций: получение твердых дисперсий, микронизация, солюбилизация и другие, в том числе методы, основанные на переводе субстанций из кристаллического состояния в аморфное. К последним относятся: распылительная сушка, экструзия горячего расплава, абсорбция на мезопористых носителях, таких как магнезия алюмосиликат, кремния диоксид и прочие.

**Цель.** Изучение влияния технологических методов аморфизации путем абсорбции на мезопористых носителях практически нерастворимой ФС эфавиренза на растворение при физиологических значениях температуры и pH.

**Материалы и методы.** Эфавиренз форма I (EFA) (ООО «АМЕДАРТ», Россия, серия 010520). Эфавиренз стандартный образец (USP № R09740). Мезопористые носители (МН): кремния диоксид марок – Syloid® 244FP (244), Syloid® XDP 3150 (3150) (W. R. Grace & Co.-Conn, США); FujiSil™ (FSL) (Fuji Chemical Industries Co., Ltd., Япония); Aeroperl® 300 (APL) (Evonik, Германия); Parreck® SLC (SLC) (Merck Millipore, США); синтетический магнезия алюмосиликат – Neusilin® US2 (US2), Neusilin® UFL (UFL) (Fuji Chemical Industry Co., Ltd., Япония). Абсорбцию ФС на МН осуществляли методами испарения органического растворителя и методом экструзии горячего расплава.

**Результаты и обсуждение.** Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что растворение увеличивается в ряду МН SLC > FSL > UFL = US2 > 244 = 3150, что согласуется с увеличением поверхности и уменьшением размеров пор МН. С этим так же согласуется кристаллическое состояние системы ФС эфавиренз-Аероperl® за счет самого крупного размера пор. При сравнении методов получения рентгеноаморфных систем ФС эфавиренз-МН, очевидно, что метод удаления растворителя дает более высокие результаты по сравнению с технологией экструзии горячего расплава.

**Заключение.** Для увеличения растворения практически нерастворимых фармацевтических субстанций рекомендуется использовать технологию удаления растворителя, а так же такие мезопористые носители, как кремния диоксид Parreck® SLC или синтетический магнезия алюмосиликат Neusilin® US2.

**Ключевые слова:** эфавиренз, мезопористые носители, аморфизация, растворение, метод удаления растворителя, экструзия горячего расплава

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** С. А. Золотов и Н. Б. Демина придумали и разработали эксперимент. С. А. Золотов, Е. С. Пономарев и И. А. Даин синтезировали образцы. Е. С. Пономарев и И. А. Даин исследовали образцы с использованием рентгеновской порошковой дифрактометрии. А. С. Золотова провела исследования методом ПЭМ. И. А. Даин и А. С. Золотова провели тест растворения образцов. С. А. Золотов и Е. С. Пономарев участвовали в обработке данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

**Для цитирования:** Золотов С. А., Демина Н. Б., Пономарев Е. С., Даин И. А., Золотова А. С. Изучение влияния технологических методов на растворение рентгеноаморфной системы эфавиренз-мезопористый носитель. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(3):84–89. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-84-89>

## Study of the Technological Methods Effect on Dissolution of the X-ray Amorphous Efavirenz-mesoporous Carrier System

Sergey A. Zolotov<sup>1</sup>, Natalia B. Demina<sup>2</sup>, Evgenii S. Ponomarev<sup>1</sup>✉, Igor A. Dain<sup>1</sup>, Anna S. Zolotova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> LLC "AMEDART", 42/24, Volgogradskiy avenue, Moscow, 109316, Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ Corresponding author: Evgenii S. Ponomarev. E-mail: eugene.s.ponomarev@gmail.com

ORCID: Sergey A. Zolotov – <https://orcid.org/0000-0002-1852-7615>; Natalia B. Demina – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>; Evgenii S. Ponomarev – <https://orcid.org/0000-0003-2538-5544>;  
Igor A. Dain – <https://orcid.org/0000-0002-8101-0758>; Anna S. Zolotova – <https://orcid.org/0000-0003-2854-1653>.

Received: 10.01.2022

Revised: 10.03.2022

Published: 25.08.2022

© Золотов С. А., Демина Н. Б., Пономарев Е. С., Даин И. А., Золотова А. С., 2022

© Zolotov S. A., Demina N. B., Ponomarev E. S., Dain I. A., Zolotova A. S., 2022

## Abstract

**Introduction.** The low solubility of active pharmaceutical ingredients (APIs) in the physiological pH range of the intestinal tract can adversely affect their absorption and bioavailability. Various methods of increasing the solubility of APIs have been proposed in recent decades. Among them there are preparation of solid dispersions, micronization, solubilization and other methods, including ones based on the amorphization of the crystalline substances, such as, spray drying, hot melt extrusion, absorption on mesoporous carriers such as magnesium aluminosilicate, silica, etc.

**Aim.** Study the technological methods effect on dissolution at physiological temperature and pH range of practically insoluble API efavirenz amorphized by absorption on mesoporous carriers.

**Materials and methods.** Efavirenz form I (EFA) (LLC "AMEDART", Russia, batch 010520). Efavirenz reference standard (USP № R09740). Mesoporous carriers (MC): Silica – Syloid® 244FP (244), Syloid® XDP 3150 (3150) (W.R. Grace&Co.-Conn, USA); FujiSil™ (FSL) (Fuji Chemical Industries Co., Ltd., Japan); Aeroperl® 300 (APL) (Evonik, Germany); Parateck® SLC (SLC) (Merck Millipore, USA); Synthetic magnesium aluminometasilicate – Neusilin® US2 (US2), Neusilin® UFL (UFL) (Fuji Chemical Industry Co., Ltd., Japan). The API absorption on MC was performed via solvent wetting and hot melt extrusion methods.

**Results and discussion.** The dissolution increases in the MC series as the following: SLC > FSL > UFL = US2 > 244 = 3150. The data are consistent with an increase in the surface area and a decrease in the pore size of MC. The crystalline state of the system API efavirenz-Aeroperl® is caused by the largest pore size. It is obvious according to the data that the solvent wetting method gives better results in comparison with the hot melt extrusion as the method of obtaining X-ray amorphous systems API efavirenz-MC.

**Conclusion.** Solvent wetting technology is recommended for increasing the dissolution of practically insoluble APIs. The preferable mesoporous carriers are silica Parateck® SLC or synthetic magnesium aluminometasilicate Neusilin® US2.

**Keywords:** efavirenz, mesoporous carriers, amorphization, dissolution, solvent wetting, hot melt extrusion

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Sergey A. Zolotov and Natalia B. Demina invented and developed the experiment. Sergey A. Zolotov, Evgenii S. Ponomarev and Igor A. Dain synthesized the samples. Evgenii S. Ponomarev and Igor A. Dain studied the samples using X-ray powder diffractometry. Anna S. Zolotova conducted research using the TEM method. Igor A. Dain and Anna S. Zolotova conducted a dissolution test of the samples. Sergey A. Zolotov and Evgenii S. Ponomarev participated in data processing. All authors participated in the discussion of the results and writing the text of the article.

**For citation:** Zolotov S. A., Demina N. B., Ponomarev E. S., Dain I. A., Zolotova A. S. Study of the technological methods effect on dissolution of the X-ray amorphous efavirenz-mesoporous carrier system. *Drug development & registration*. 2022;11(3):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-84-89>

## ВВЕДЕНИЕ

Низкая растворимость фармацевтических субстанций (ФС) в физиологическом диапазоне pH желудочно-кишечного тракта может отрицательно повлиять на их всасывание и биодоступность. Поэтому исследования, посвященные разработке технологий повышения растворимости гидрофобных субстанций, особенно актуальны [1–5]. В последние десятилетия учеными предложены различные способы повышения растворимости субстанций, такие как, например, получение твердых дисперсий, микронизация, солюбилизация и другие. Ряд технологий направлен на перевод субстанций из кристаллического состояния в аморфное, в результате чего удельная поверхность частиц увеличивается, а кривизна конкретной поверхности дестабилизирует кристалл и эффективно повышает растворимость вещества [6]. К числу таких методов относятся: распылительная сушка [1], экструзия горячего расплава [4], абсорбция на мезопористых носителях (АМН) [3], таких как магнезия алюмосиликат, кремния диоксид и прочие.

**Целью работы** является изучение влияния технологических методов аморфизации путем абсорб-

ции на мезопористых носителях практически нерастворимой ФС эфавиренза (полиморфная форма I) на растворение при физиологических значениях температуры и pH.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили:

- эфавиренз форма I (EFA) (ООО «АМЕДАРТ», Россия, серия 010520);
  - эфавиренз стандартный образец (USP № R09740);
- Структурная формула ФС эфавиренза представлена на рисунке 1.

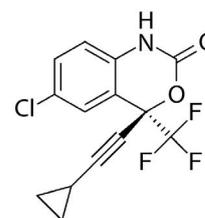


Рисунок 1. Структурная формула эфавиренза

Figure 1. Efavirenz chemical structure

Мезопористые носители (МН):

- кремния диоксид марок – Syloid® 244FP (244), Syloid® XDP 3150 (3150) (W. R. Grace & Co.-Conn, США); FujiSil™ (FSL) (Fuji Chemical Industries Co., Ltd., Япония); Aeroperl® 300 (APL) (Evonik, Германия); Parateck® SLC (SLC) (Merck Millipore, США);
- синтетический магнезия алюмосиликат – Neusilin® US2 (US2), Neusilin® UFL (UFL) (Fuji Chemical Industry Co., Ltd., Япония).

Абсорбцию ФС на МН осуществляли методами испарения органического растворителя и методом экструзии в экструдере горячего расплава.

**Метод испарения органического растворителя (SW)** осуществляли растворением EFA в этаноле 95 %, смесь нагревали в закрытом контейнере до 50 °С, затем наносили на МН в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига Mуссromix, снабженном контейнером объемом 1 л (Bosch Hüttlin GmbH, Германия). Количество сорбента рассчитывали исходя из рабочего объема 700 мл. Концентрация ФС в растворах этанола 95 % для каждого соотношения приведены в таблице 1. Скорость вращения импеллера составляла 75 мин<sup>-1</sup>, скорость измельчителя – 1500 мин<sup>-1</sup>. Перистальтический насос 323 U/D (Watson-Marlow Fluid Technology Group, Великобритания) работал со скоростью подачи 30 г/мин (шланг 3,2 × 1,6 мм). Далее массу выгружали и сушили в псевдооживленном слое в лабораторной машине Solid Lab 1 (Bosch Hüttlin GmbH, Германия) при 80 °С и расходе воздуха 40 м<sup>3</sup>/ч до остаточного содержания этанола не более 0,1 % (масс.), измерение проводили на анализаторе влажности MB23 (OHAUS, Германия) при 110 °С.

**Таблица 1. Массовая доля ФС эфавиренза в растворах этанола 95 % при нанесении на МН в методе испарения растворителя**

**Table 1. API Efavirenz mass fraction in the 95 % ethanol solutions, when applied on mesoporous carriers in the solvent wetting method**

Соотношение ФС : носитель (масс./масс.) API-carrier weight ratio	Массовая доля ФС в % в растворе 95%-го этанола API mass fraction in the 95 % ethanol solution
1:1	38,7
1:2	24,0
1:3	13,6

**Экструзию горячего расплава (HME)** проводили в двухшнековом экструдере Pharma 11 (Thermo Fisher Scientific, Германия). Аппарат снабжен винтом диаметром 11 мм. Предварительно экструзию проводили на МН без использования ФС эфавиренза, для выбора оптимальных МН, после выбора МН, проводили экструзию ФС эфавиренз-МН. Экструзию проводили при постоянной скорости подачи порошка 500 г/ч при максимальной температуре цилиндра 140 °С, ФС эфавиренз выдерживает экструзию горячего расплава [79]. Температура первой секции экструдера (с во-

дяным охлаждением) составляла от 15 до 25 °С, остальных секций – 140 °С; частота вращения шнеков 150 об/мин, крутящий момент 7 Н·м. Предварительно сухие порошки ФС эфавиренза и выбранные МН смешивали в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига Mуссromix.

**Рентгеновскую порошковую дифрактометрию** образцов ФС эфавиренза, МН и системы ФС эфавиренз-МН проводили с использованием автоматического порошкового дифрактометра Ultima IV (Rigaku Corporation, Япония) в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0011.15 «Рентгеновская порошковая дифрактометрия».

**Просвечивающую электронную микроскопию** образцов ФС эфавиренза, МН и системы ФС эфавиренз-МН в виде порошка наносили на двустороннюю проводящую углеродную ленту SPI Supplies (США), прикрепленную к алюминиевому столу. Затем образцы покрывали золотом, толщина слоя 5 нм с использованием SPI-Module Sputter Coater (SPI Supplies, США). Анализ образцов проводили на двухлучевом растровом электронном микроскопе Quanta 200 3D (FEI Company, США) в режиме высокого вакуума с ускоряющим напряжением, равным 10 кВ.

Растворение ФС эфавиренза и ФС эфавиренз-МН оценивали по концентрации насыщенного раствора за определенный промежуток времени, используя в качестве растворителей (ОФС.1.3.0003.15):

- 0,1 Н раствор хлористоводородной кислоты рН 1,2;
- 0,05 М фосфатный буферный раствор рН 4,5;
- фосфатный буферный раствор рН 6,8.

Исследуемые образцы ФС эфавиренза и системы ФС эфавиренз-МН растворяли в указанных выше растворителях в тестере растворения «Лопастная мешалка» при объеме среды растворения 900 мл в 12 повторностях. Для получения насыщенного раствора ФС эфавиренза за выбранный промежуток времени добавляли в среду растворения избыток исследуемого образца. Условия проведения теста растворения по параметрам: время отбора пробы через 10, 20, 30 минут, скорость вращения лопастной мешалки 50 об/мин и температура 37 °С, соответствовали рекомендациям FDA для ЛП на основе ФС эфавиренз [10]. Через 10, 20 и 30 минут из каждого из 12 сосудов отбирали пробу и фильтровали через мембранный фильтр 0,45 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата. Определяли концентрацию ФС в среде растворения с помощью ВЭЖХ [11].

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных осуществляли в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV с применением программы StatSuite на платформе iOS и Microsoft Excel 2016.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе изучали соотношения систем ФС эфавиренз-МН в соотношении 1:1, 1:2, 1:3 (масс./масс.), которые получали в соответствие с методиками, описанными выше.

Во время проведения эксперимента методом горячего расплава предварительно носители были протестированы в эксперименте без ФС эфавиренза, где было обнаружено, что некоторые из них: Aeroperl® 300, Neusilin® US2, Syloid® XDP 3150, FujiSil™ нарушают свою структуру во время экструзии, данные аспекты не позволят образоваться экструдату с данными МН в неизменном состоянии МН, пригодному для дальнейших экспериментов. На основании этих данных были отобраны потенциальные носители не нарушающие свою структуру – Parateck® SLC, Neusilin® UFL, Syloid® 244FP, которые использовались в экспериментах с ФС эфавиренз.

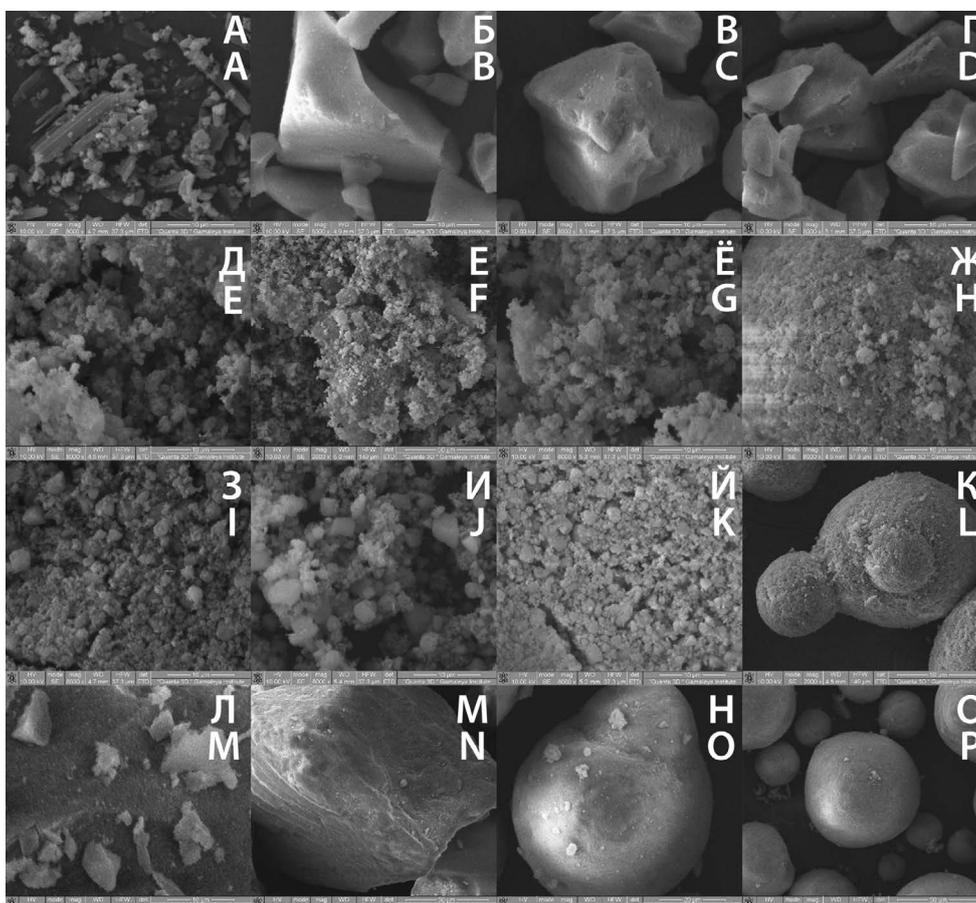
Все полученные образцы ФС эфавиренз-МН визуально представляли собой первоначальные МН. Они были подвергнуты изучению на наличие кристаллов ФС эфавиренза, на поверхности МН.

Эфавиренз имеет кристаллическую структуру [12, 13], после проведения рентгеновской порошковой

дифракции, если соотношение 1:1 ФС эфавиренз МН было рентгеноаморфно, то исследование других соотношений 1:2, 1:3 ФС эфавиренза-МН не проводилось.

Интактные изначальные МН рентгеноаморфны, данные приведены в предыдущем нашем исследовании [14]. В результате исследования выяснено, что практически все системы ФС эфавиренз-МН находятся в рентгеноаморфном состоянии, только системы на основе мезопористого носителя Aeroperl® всех соотношений ФС эфавиренз-APL 1:1, 1:2, 1:3 находятся в кристаллическом состоянии, данные образцы вследствие их не рентгеноаморфного состояния были сняты с последующих исследований.

Все образцы, находящиеся в рентгеноаморфном состоянии, были переданы на исследование просвечивающей электронной микроскопии, результаты представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Исследование образцов ФС эфавиренза, системы ФС эфавиренз-МН, находящихся в рентгеноаморфном состоянии и МН, методом просвечивающей электронной микроскопии.

А – ФС эфавиренз; Б – МН SLC; В – EFA:SLC SW 1-1 (соотношение ФС-МН масс/масс); Г – EFA:SLC HME 1-1; Д – МН UFL; Е – EFA:UFL SW 1-1; Ё – EFA:UFL HME 1-1; Ж – МН US2; З – МН 244; И – EFA:244 SW 1-1; Й – EFA:244 HME 1-1; К – EFA:US2 SW 1-1; Л – МН 3150; М – EFA:3150 SW 1-1; Н – МН FSL; О – EFA:FSL SW 1-1

**Figure 2.** TEM investigation of API efavirenz, API efavirenz-mesoporous carrier (MC) X-ray amorphous systems and mesoporous carriers samples.

А – API efavirenz; Б – MC SLC; В – EFA:SLC SW 1-1 (API-MC weight ratio); Д – EFA:SLC HME 1-1; Е – MC UFL; F – EFA:UFL SW 1-1; G – EFA:UFL HME 1-1; H – MC US2; I – MC 244; J – EFA:244 SW 1-1; K – EFA:244 HME 1-1; L – EFA:US2 SW 1-1; M – MC 3150; N – EFA:3150 SW 1-1; O – MC FSL; P – EFA:FSL SW 1-1

В исследуемых рентгеноаморфных системах ФС эфавиренз-МН вся ФС эфавиренза иммобилизована в порах МН, это так же подтверждает рентгеноаморфное состояние системы ФС эфавиренз-МН, образцы системы ФС эфавиренз-МН идентичны образцам МН.

После получения результатов просвечивающей электронной микроскопии был проведен эксперимент по растворению ФС эфавиренза и рентгеноаморфных образцов ФС эфавиренз-МН. Во всех исследованных образцах концентрация ФС выходит на плато спустя 10 минут. Данные по растворению представлены в таблице 2, приведена финальная точка – 30 минут, что соответствует рекомендациям FDA [10].

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что растворение увеличивается в ряду МН SLC > FSL > UFL = US2 > 244 = 3150, что коррелирует с увеличением поверхности и уменьшением размером пор МН, представленных в публикациях [15–17], с этим и согласуется кристаллическое состояние системы ФС эфавиренз-Аерорел® за счет самого крупного размера пор. МН UFL и US2 имеют одинаковую внутреннюю поверхность, из-за этого наблюдается практически одинаковые результаты растворения, такой же вывод можно сделать и по МН 244 и 3150, которые имеют одинаковую площадь поверхности [18, 19].

При сравнении методов получения рентгеноаморфных систем ФС эфавиренз-МН очевидно, что метод удаления растворителя дает более высокие результаты по сравнению с технологией экструзии горячего расплава. Это может быть связано, с более крупными частицами, образующимися в порах МН в момент плавления ФС эфавиренза в методе экструзии, так как весь объем пор заполнен ФС эфавиренза; в свою очередь, в методе удаления растворителя, в момент нанесения ФС эфавиренза в органическом растворителе, поры заполнены раствором ФС эфави-

ренза в этаноле, после удаления растворителя в порах образуется свободное пространство и частицы ФС эфавиренза. Данные полученные в этом исследовании совпадают с данными нашего предыдущего исследования на примере систем ФС дарунавира-МН и ФС дарунавира этанолата-МН [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для увеличения растворения практически нерастворимых активных фармацевтических субстанций при иммобилизации на мезопористом носителе рекомендуется использовать метод удаления растворения и следующие мезопористые носители: кремния диоксид Parateck® SLC или синтетический магния алюмосиликат Neusilin® US2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Davis M., Walker G. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*. 2018;269:110–127. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.11.005.
2. Gigliobianco M. R., Casadidio C., Censi R., Di Martino P. Nanocrystals of poorly soluble drugs: drug bioavailability and physicochemical stability. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):134. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030134.
3. Maleki A., Kettiger H., Schoubben A., Rosenholm J. M., Ambrogi V., Hamidi M. Mesoporous silica materials: From physico-chemical properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*. 2017;262:329–347. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.07.047.
4. Repka M. A., Bandari S., Kallakunta V. R., Vo A. Q., McFall H., Pimparade M. B., Bhagurkar A. M. Melt extrusion with poorly soluble drugs—An integrated review. *International journal of pharmaceutics*. 2018;535(1–2):68–85. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.056.
5. Tran P., Pyo Y. C., Kim D. H., Lee S. E., Kim J. K., Park J. S. 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;11(3):132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.

**Таблица 2.** Данные по растворению ФС эфавиренза и рентгеноаморфной системы ФС эфавиренз-МН (относительное стандартное отклонение не превышает 3 %)

**Table 2.** Dissolution data of API efavirenz and API efavirenz-mesoporous carrier (MC) X-ray amorphous systems (RSD no more than 3 %)

Образец-метод Sample-method	pH 1,2			pH 4,5			pH 6,8		
	мкг/мл µg/ml								
	Соотношение ФС эфавиренз-МН (масс./масс.) API efavirenz-MC weight ratio								
	1-1	1-2	1-3	1-1	1-2	1-3	1-1	1-2	1-3
EFA	12,00			11,40			10,80		
EFA:SLC-HME	51,67	52,13	55,35	40,01	41,97	44,01	29,34	31,75	34,99
EFA:SLC-SW	60,02	62,01	61,97	52,27	53,72	55,00	31,58	35,63	40,66
EFA:UFL-HME	49,88	51,01	52,59	34,87	36,65	39,32	26,78	28,99	30,11
EFA:UFL-SW	51,46	57,41	59,11	51,84	53,12	54,36	32,31	35,87	36,42
EFA:US2-SW	51,87	57,29	59,27	51,45	53,42	54,02	32,57	35,63	36,53
EFA:244-HME	25,11	28,00	29,96	25,67	27,04	28,31	20,87	22,11	24,87
EFA:244-SW	31,33	37,54	39,25	40,78	43,01	43,61	25,41	26,76	28,88
EFA:3150-SW	31,34	37,23	39,13	40,59	42,96	43,75	25,27	26,95	28,72
EFA:FSL-SW	60,41	61,77	61,34	52,44	54,71	54,41	32,87	38,89	41,95

- Vandana K. R., Raju Y. P., Chowdary V. H., Sushma M., Kumar N. V. An overview on in situ micronization technique—An emerging novel concept in advanced drug delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2014;22(4):283–289. DOI: 10.1016/j.jpsps.2013.05.004.
- Sathigari S. K., Radhakrishnan V. K., Davis V. A., Parsons D. L., Babu R. J. Amorphous-state characterization of efavirenz—polymer hot-melt extrusion systems for dissolution enhancement. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2012;101(9):3456–3464. DOI: 10.1002/jps.23125.
- Pawar J. N., Fule R. A., Maniruzzaman M., Amin P. D. Solid crystal suspension of Efavirenz using hot melt extrusion: Exploring the role of crystalline polyols in improving solubility and dissolution rate. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;78:1023–1034. DOI: 10.1016/j.msec.2017.04.055.
- Pawar J., Suryawanshi D., Moravkar K., Aware R., Shetty V., Maniruzzaman M., Amin P. Study the influence of formulation process parameters on solubility and dissolution enhancement of efavirenz solid solutions prepared by hot-melt extrusion: a QbD methodology. *Drug delivery and translational research*. 2018;8(6):1644–1657. DOI: 10.1007/s13346-018-0481-0.
- Niazi S. K. Handbook of Bioequivalence Testing. Boca-Raton: CRC Press; 2014. 842 p.
- Захода О. Ю., Садчикова Н. П., Демина Н. Б., Золотов С. А., Золотова А. С., Краснюк И. И. Определение количественного содержания эфавиренза методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2020;2:65–72.
- Perold Z., Swanepoel E., Brits M. Anomalous dissolution behaviour of a novel amorphous form of Efavirenz. *American Journal of PharmTech Research*. 2012;2(2):272–292.
- Radesca L. A., Maurin M. B., Rabel S. R., Moore J. R. Crystalline Efavirenz. Patent US № 6673372 B1. 06.01.2004. Available at: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/029738716/publication/US6673372B1?q=pn%3DUS6673372B1/> Accessed: 28.12.2021.
- Zolotov S. A., Demina N. B., Zolotova A. S., Shevlyagina N. V., Buzanov G. A., Retivov V. M., Kozhukhova E. I., Zakhoda O. Y., Dain I. A., Filatov A. R., Cheremisin A. M. Development of novel darunavir amorphous solid dispersions with mesoporous carriers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;159:105700. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105700.
- Vraníková B., Niederquell A., Šklubalová Z., Kuentz M. Relevance of the theoretical critical pore radius in mesoporous silica for fast crystallizing drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;591:120019. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120019.
- Technical Data Sheet FujiSil™. Available at: [https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/05/FujiSil-TDS\\_20190717\\_FINAL-US\\_LR\\_formail.pdf](https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/05/FujiSil-TDS_20190717_FINAL-US_LR_formail.pdf). Accessed: 28.12.2021.
- Waters L. J., Hanrahan J. P., Tobin J. M., Finch C. V., Parkes G. M., Ahmad S. A., Mohammad F., Saleem M. Enhancing the dissolution of phenylbutazone using Syloid® based mesoporous silicas for oral equine applications. *Journal of pharmaceutical analysis*. 2018;8(3):181–186. DOI: 10.1016/j.jpha.2018.01.004.
- Neusilin® General properties and grades. Available at: <https://tech-en.fujichemical.co.jp/neusilin-info>. Accessed: 28.12.2021.
- Knapik-Kowalczyk J., Kramarczyk D., Chmiel K., Romanova J., Kawakami K., Paluch M. Importance of Mesoporous Silica Particle Size in the Stabilization of Amorphous Pharmaceuticals – The Case of Simvastatin. *Pharmaceutics*. 2020;12(4):384. DOI: 10.3390/pharmaceutics12040384.
- Journal of Controlled Release. 2017;262:329–347. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.07.047.
- Repka M. A., Bandari S., Kallakunta V. R., Vo A. Q., McFall H., Pimparade M. B., Bhagurkar A. M. Melt extrusion with poorly soluble drugs—An integrated review. *International journal of pharmaceutics*. 2018;535(1–2):68–85. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.056.
- Tran P., Pyo Y. C., Kim D. H., Lee S. E., Kim J. K., Park J. S. 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;11(3):132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.
- Vandana K. R., Raju Y. P., Chowdary V. H., Sushma M., Kumar N. V. An overview on in situ micronization technique—An emerging novel concept in advanced drug delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2014;22(4):283–289. DOI: 10.1016/j.jpsps.2013.05.004.
- Sathigari S. K., Radhakrishnan V. K., Davis V. A., Parsons D. L., Babu R. J. Amorphous-state characterization of efavirenz—polymer hot-melt extrusion systems for dissolution enhancement. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2012;101(9):34563464. DOI: 10.1002/jps.23125.
- Pawar J. N., Fule R. A., Maniruzzaman M., Amin P. D. Solid crystal suspension of Efavirenz using hot melt extrusion: Exploring the role of crystalline polyols in improving solubility and dissolution rate. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;78:1023–1034. DOI: 10.1016/j.msec.2017.04.055.
- Pawar J., Suryawanshi D., Moravkar K., Aware R., Shetty V., Maniruzzaman M., Amin P. Study the influence of formulation process parameters on solubility and dissolution enhancement of efavirenz solid solutions prepared by hot-melt extrusion: a QbD methodology. *Drug delivery and translational research*. 2018;8(6):1644–1657. DOI: 10.1007/s13346-018-0481-0.
- Niazi S. K. Handbook of Bioequivalence Testing. Boca-Raton: CRC Press; 2014. 842 p.
- Zakhoda O. Yu., Sadchikova N. P., Demina N. B., Zolotov S. A., Zolotova A. S., Krasnyuk I. I. Determination of the quantitative content of efavirenz by high-performance liquid chromatography with an ultraviolet detector. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2020;2:65–72. (In Russ.)
- Perold Z., Swanepoel E., Brits M. Anomalous dissolution behaviour of a novel amorphous form of Efavirenz. *American Journal of PharmTech Research*. 2012;2(2):272–292.
- Radesca L. A., Maurin M. B., Rabel S. R., Moore J. R. Crystalline Efavirenz. Patent US № 6673372 B1. 06.01.2004. Available at: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/029738716/publication/US6673372B1?q=pn%3DUS6673372B1/> Accessed: 28.12.2021.
- Zolotov S. A., Demina N. B., Zolotova A. S., Shevlyagina N. V., Buzanov G. A., Retivov V. M., Kozhukhova E. I., Zakhoda O. Y., Dain I. A., Filatov A. R., Cheremisin A. M. Development of novel darunavir amorphous solid dispersions with mesoporous carriers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;159:105700. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105700.
- Vraníková B., Niederquell A., Šklubalová Z., Kuentz M. Relevance of the theoretical critical pore radius in mesoporous silica for fast crystallizing drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;591:120019. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120019.
- Technical Data Sheet FujiSil™. Available at: [https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/05/FujiSil-TDS\\_20190717\\_FINAL-US\\_LR\\_formail.pdf](https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/05/FujiSil-TDS_20190717_FINAL-US_LR_formail.pdf). Accessed: 28.12.2021.
- Waters L. J., Hanrahan J. P., Tobin J. M., Finch C. V., Parkes G. M., Ahmad S. A., Mohammad F., Saleem M. Enhancing the dissolution of phenylbutazone using Syloid® based mesoporous silicas for oral equine applications. *Journal of pharmaceutical analysis*. 2018;8(3):181–186. DOI: 10.1016/j.jpha.2018.01.004.
- Neusilin® General properties and grades. Available at: <https://tech-en.fujichemical.co.jp/neusilin-info>. Accessed: 28.12.2021.
- Knapik-Kowalczyk J., Kramarczyk D., Chmiel K., Romanova J., Kawakami K., Paluch M. Importance of Mesoporous Silica Particle Size in the Stabilization of Amorphous Pharmaceuticals – The Case of Simvastatin. *Pharmaceutics*. 2020;12(4):384. DOI: 10.3390/pharmaceutics12040384.

## REFERENCES

- Davis M., Walker G. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*. 2018;269:110–127. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.11.005.
- Gigliobianco M. R., Casadidio C., Censi R., Di Martino P. Nanocrystals of poorly soluble drugs: drug bioavailability and physicochemical stability. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):134. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030134.
- Maleki A., Kettiger H., Schoubben A., Rosenholm J. M., Ambrogi V., Hamidi M. Mesoporous silica materials: From physico-chemical properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs.