

Оригинальная статья / Research article

УДК 615.014.21

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-2055>



## Влияние на высвобождение размера частиц твердых дисперсных систем при проведении теста «Растворение»

С. А. Золотов<sup>1</sup>, А. В. Панов<sup>2</sup>✉

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА). 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 86

✉ **Контактное лицо:** Панов Алексей Валерьевич. **E-mail:** panov@mirea.ru; alpa602@mail.ru

**ORCID:** С. А. Золотов – <https://orcid.org/0000-0002-1852-7615>;

А. В. Панов – <https://orcid.org/0000-0002-1603-143X>.

**Статья поступила:** 16.03.2025

**Статья принята в печать:** 22.05.2025

**Статья опубликована:** 23.05.2025

### Резюме

**Введение.** Применение метода твердых дисперсных систем для увеличения растворимости липофильных активных фармацевтических субстанций является промышленно применимым при использовании разных технологий, но в литературных источниках недостаточно отражено влияние размера частиц на растворение данных систем в зависимости от метода.

**Цель.** Изучение влияния размера частиц аморфных твердых дисперсных систем «дарунавир – водорастворимый полимер», полученных методами удаления растворителя и экструзии горячего расплава, на растворение дарунавира в биологическом интервале рН 1,2; 4,5 и 6,8.

**Материалы и методы.** Аморфные твердые дисперсные системы получены двумя способами: удалением растворителя и экструзией горячего расплава. Аморфность определена методами рентгеновской порошковой дифракции и электронной микроскопией. Эффективность дисперсных систем сравнивали по результатам теста «Растворение» порошков, механически измельченных до одинакового размера частиц, в биологическом интервале рН. Концентрация дарунавира в растворе определена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием на диодной матрице.

**Результаты и обсуждение.** Наилучший результат показала твердая дисперсная система на основе полимера Eudragit® E PO с размером частиц  $D_{90}$  менее 10 мкм. Увеличение концентрации дарунавира относительно кристаллической формы, соответствующей дарунавира этанолату, составило в средах растворения с рН 1,2; 4,5 и 6,8 соответственно 324, 2485 и 740 %.

**Заключение.** Способы получения твердых дисперсных систем, такие как удаление растворителя и экструзия горячего расплава, при одинаковом размере частиц не оказывают влияние на концентрацию АФС дарунавира в растворе в биологическом интервале рН при проведении теста «Растворение».

**Ключевые слова:** дарунавир, твердые дисперсии, тест «Растворение», аморфность, микроскопия

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

**Вклад авторов.** С. А. Золотов участвовал в обработке результатов и планировании цели. А. В. Панов участвовал в планировании цели и оценке результатов.

**Для цитирования:** Золотов С. А., Панов А. В. Влияние на высвобождение размера частиц твердых дисперсных систем при проведении теста «Растворение». *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(2):149–155. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-2055>

## Effect of particle size on release of solid dispersed particles during the "Dissolution" test

Sergei A. Zolotov<sup>1</sup>, Aleksey V. Panov<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Limited Liability Company "AMEDART". 42/24, Volgogradsky prospekt, Moscow, 109316, Russia

<sup>2</sup> MIREA – Russian Technological University. 86, prospekt Vernadskogo, Moscow, 119571, Russia

© Золотов С. А., Панов А. В., 2025

© Zolotov S. A., Panov A. V., 2025

✉ **Corresponding author:** Aleksey V. Panov. **E-mail:** panov@mirea.ru; alpa602@mail.ru

**ORCID:** Sergei A. Zolotov – <https://orcid.org/0000-0002-1852-7615>;  
Aleksey V. Panov – <https://orcid.org/0000-0002-1603-143X>.

**Received:** 16.03.2025

**Accepted:** 22.05.2025

**Published:** 23.05.2025

## Abstract

**Introduction.** The use of the solid disperse systems method to increase the solubility of lipophilic active pharmaceutical ingredients is industrially applicable using different technologies, but the influence of particle size on the dissolution of these systems, depending on the method, is not sufficiently reflected in the literature.

**Aim.** To study the influence of the particle size of amorphous solid disperse systems "darunavir-water-soluble polymer" obtained by solvent removal and hot melt extrusion on the dissolution of Darunavir in the biological pH range of 1.2; 4.5 and 6.8.

**Materials and methods.** Amorphous solid disperse systems were obtained in two ways: solvent removal and hot melt extrusion. Amorphism was determined by X-ray powder diffraction and electron microscopy. The efficiency of disperse systems was compared based on the results of the "Dissolution" test of powders mechanically ground to the same particle size in the biological pH range. The concentration of Darunavir in solution was determined using high-performance liquid chromatography with diode array detection.

**Results and discussion.** The best result was shown by a solid dispersion system based on the Eudragit® E PO polymer with a particle size  $D_{90}$  of less than 10  $\mu\text{m}$ . The increase in the concentration of Darunavir relative to the crystalline form corresponding to Darunavir ethanolate was 324, 2485, and 740%, respectively, in dissolution media with pH 1.2; 4.5, and 6.8.

**Conclusions.** Methods for obtaining solid dispersion systems, such as solvent removal and hot melt extrusion with the same particle size, do not affect the concentration of the Darunavir API in solution in the biological pH range during the Dissolution test.

**Keywords:** darunavir, solid dispersions, Dissolution test, amorphousness, microscopy

**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.** Sergei A. Zolotov participated in processing the results and planning the goal. Aleksey V. Panov participated in planning the goal and evaluating the results.

**For citation:** Zolotov S. A., Panov A. V. Effect of particle size on release of solid dispersed particles during the "Dissolution" test. *Drug development & registration*. 2025;14(2):149–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-2-2055>

## ВВЕДЕНИЕ

Основной проблемой при создании современных пероральных лекарственных препаратов является высокая липофильность используемых активных фармацевтических субстанций [1–20], относящихся ко второму и четвертому классам биофармацевтической системы. Липофильность АФС влечет за собой плохую растворимость в биологическом интервале pH [2], что может сказываться на биодоступности и оказывать негативное влияние на терапевтический эффект лекарственного препарата (ЛП) [3]. Почти 90 % новых молекул сталкиваются с этой проблемой [4]. Это сказывается на увеличении дозировки кандидата в исследованиях *in vitro* и *in vivo* на животных, что впоследствии не коррелируется с результатами клинических исследований на человеке, а при положительном результате влечет за собой увеличение стоимости как исследования, так и дальнейшей терапии.

Для увеличения растворимости АФС используются следующие промышленные методы, представленные в таблице 1. Часто эти методы комбинируются между собой для создания максимально эффективного лекарственного препарата.

Наиболее эффективным методом увеличения растворимости и, как следствие, биодоступности, по мнению некоторых авторов [11], является создание твердых дисперсных систем (ТДС) на основе полимерного носителя. В таблице 2 представлены существующие технологические решения для получения ТДС в промышленных масштабах.

В современных литературных источниках недостаточно отражено влияние на растворение размера частиц твердых дисперсных систем, полученных с помощью технологии удаления растворителя или технологии экструзии горячего расплава.

**Цель работы.** Сравнение результатов теста «Растворение» аморфных твердых дисперсных систем «дарунавир – водорастворимый полимер», полу-

**Таблица 1. Методы увеличения растворимости АФС в оригинальных ЛП**

**Table 1. Methods for increasing the solubility of API in drugs**

Метод Method	Лекарственные препараты <sup>1</sup> Medicinal product <sup>1</sup>
Микронизация [5] Micronization [5]	Абаджио® (Genzyme Europe B.V., Нидерланды) Abagio® (Genzyme Europe B.V., Netherlands)
Добавление поверхностно-активных веществ [8] Addition of surfactants [8]	Стокрин® (Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды) Stocrin® (Merck Sharp & Dohme B.V., Netherlands)
Нанокристаллы [4] Nanocrystals [4]	Трайкор® (Abbott Laboratories GmbH, Германия) Trikor® (Abbott Laboratories GmbH, Germany)
Самозмульгирующие системы доставки [9] Self-emulsifying delivery systems [9]	Кстанди® (Astellas Pharma Europe B.V., Нидерланды) Xtandi® (Astellas Pharma Europe B.V., Netherlands)
Создание твердых дисперсных систем типа «АФС – водорастворимый полимер» [6, 7] Creation of solid dispersed systems of the type "APS – water-soluble polymer" [6, 7]	Норвир® (AbbVi S.r.l., Италия) Norvir® (AbbVi S.r.l., Italy)
Создание твердых дисперсных систем типа «АФС – циклодекстрин» [10] Creation of solid dispersed systems of the type "APS – cyclodextrin" [10]	Уконик® (TG Therapeutics, США) Ukonik® (TG Therapeutics, USA)

**Примечание.** <sup>1</sup> FDA Approves Three Food Colors from Natural Sources. Available at: <https://www.fda.gov>. Accessed: 16.03.2025.

**Note.** <sup>1</sup> FDA Approves Three Food Colors from Natural Sources. Available at: <https://www.fda.gov>. Accessed: 16.03.2025.

ченных методами удаления растворителя и экструзии горячего расплава, в зависимости от размера частиц в биологическом интервале при pH 1,2; 4,5 и 6,8.

**Таблица 2. Методы получения твердых дисперсий в оригинальных ЛП**

**Table 2. Methods for obtaining solid dispersions in drugs**

Метод Method	Лекарственные препараты [11] Medicinal product [11]
Технология удаления растворителя Solvent removal technology	Афинитор® (Novartis Pharma AG, Швейцария). Интеленс® (Janssen-Cilag S.p.A., Италия). Стиварга® (Bayer AG, Германия) Afinitor® (Novartis Pharma AG, Switzerland). Intelence® (Janssen-Cilag S.p.A., Italy). Stivarga® (Bayer AG, Germany)
Технология экструзии горячего расплава Hot melt extrusion technology	Норвир® (AbbVi S.r.l., Италия). Калетра® (AbbVi S.r.l., Италия) Norvir® (AbbVi S.r.l., Italy). Kaletra® (AbbVi S.r.l., Italy)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все оборудование, задействованное в процессе подготовки проб и проведения анализа, было откалибровано, проверено и квалифицировано.

Для исследований использовались дарунавира этанолат (ДЭ) (ФС-001209), дарунавир аморфный (ДА) (ФС-000982, HETERO, Индия). АФС относятся ко II классу БКС и обладают плохой растворимостью.

Полимеры: Kollidon® VA 64 (BASF, Германия); Eudragit® E PO (Evonik Industries AG, Германия).

Для детектирования и расчетов использовался стандартный образец «Дарунавира» (ООО «АМЕДАРТ», Россия) с чистотой 99,8 % на сухое и свободное от органических растворителей вещество.

Структурные формулы дарунавира и полимеров, используемых в работе, представлены на рисунке 1.

### **Получение твердых дисперсных систем, соотношение АФС: полимер – 1:5 (масс/масс)**

**Метод удаления растворителя.** Дарунавира этанолат растворяли в ацетоне при температуре 50 °С, соотношение составляло 1/5 г/мл, после чего при перемешивании на магнитной мешалке добавляли расчетное количество полимера. Затем раствор выливали на поддон и высушивали в вакуумно-сушильном шкафу VO29 (Mettmert GmbH, Германия) при вакууме до 20 мбар и температуре 90 °С. Готовую сухую дисперсию измельчали в мельнице MF (IKA, Германия) с размером ячеек 0,315 мм и производили досушку. Полученный образец исследовали на анализаторе влажности OHAUS (США) до потери веса при высушивании менее 0,5 % для удаления ацетона до норм остаточного органического растворителя класса 3 согласно руководству ICH Q3C.

**Экструзия горячего расплава (НМЕ)** проводилась в двухшнековом экструдере Pharma 11 (Thermo Fisher Scientific, Германия). Аппарат оснащен шнеком диаметром 11 мм. Экструзия проводилась при постоянной скорости подачи физической смеси «АФС –

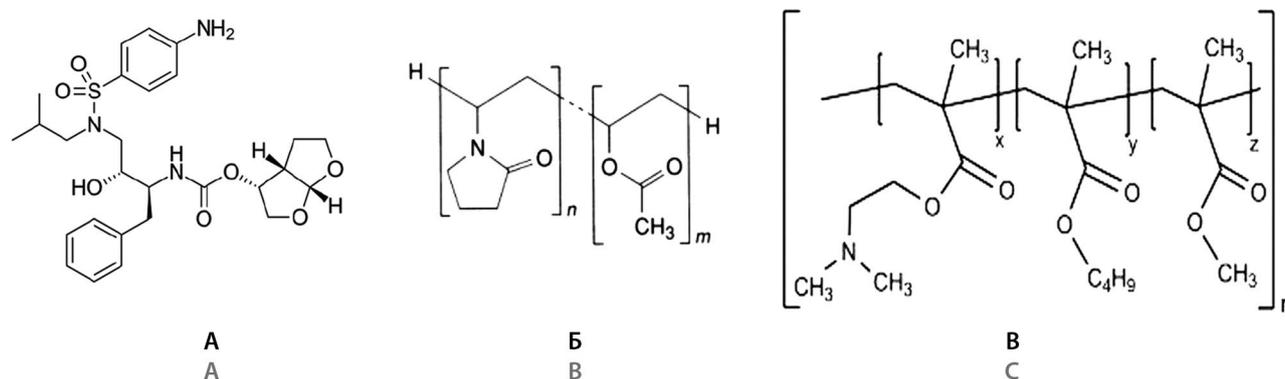


Рисунок 1. Структурные формулы:

A – АФС дарунавира; Б – Kollidon® VA 64; В – Eudragit® E PO

Figure 1. Structural formulas:

A – AFS darunavir; B – Kollidon® VA 64; C – Eudragit® E PO

полимер» в заданном соотношении, при максимальной температуре цилиндра 150 °С. Готовый экструдат измельчали в мельнице MF (IKA, Германия) с размером ячеек 0,315 мм.

Измельчение ТДС до размера частиц D90 100 мкм и 10 мкм, измеренных методом лазерной дифракции, проводили на молотковой лабораторной мельнице MEGAMILL (ROTECH, Китай).

**Тест «Растворение» для ТДС проводили в биологическом диапазоне рН.** Образцы ТДС и АФС растворяли в следующих стандартных средах согласно ОФС.1.3.0003.15:

- растворе соляной кислоты с рН 1,2;
- ацетатном буфере с рН 4,5;
- фосфатном буфере с рН 6,8.

Тест «Растворение» проводили в условиях, одобренных FDA для твердых лекарственных препаратов на основе действующего вещества дарунавир [12]: перемешивание в течение 30 мин в тестере растворения, аппарат II (Distek, Inc., США), со скоростью вращения лопасти 75 мин<sup>-1</sup> при 37 °С в 900 мл среды растворения. По истечении этого времени раствор извлекали и фильтровали через фильтр ПТФЭ с диаметром пор 0,45 мкм.

**Метод ВЭЖХ для определения концентрации АФС.** Хроматографическое разделение проводили на хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) в изократическом режиме с использованием буферного раствора 0,01 М формиата аммония (рН 3,0) и ацетонитрила в соотношении 55:45 (об./об.) со скоростью потока 1,0 мл/мин на колонке X-Bridge C18 (150 × 4,6 мм × 3,5 мкм). Детектирование проводили с помощью диодной матрицы при длине волны 265 нм, температура колонки 30 °С. Данные о гомогенности пика ДЭ, полученные с помощью фотодиодной матрицы, продемонстрировали специфичность метода в присутствии деградантов. Продукты деградации бы-

ли хорошо разделены с первичным пиком дарунавира, что указывает на то, что метод является специфичным. Валидацию метода проводили в соответствии с руководящими принципами Международной конференции по гармонизации в отношении специфичности, точности, линейности, правильности и надежности. Регрессионный анализ показал значение коэффициента корреляции более 0,999 [13].

**Стабильность твердой дисперсной системы на аморфность** изучалась в климатической камере ICH 110 (Memmert GmbH, Германия). Образцы ТДС помещали в контейнеры Duma® Twist-Off 45.035 с 3827 (Gerresheimer AG, Германия), которые укупили крышками DES и испытывали в точках времени 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев при температуре 40 °С и повышенной влажности 75 %, что в точке хранения 6 месяцев соответствует 2 годам хранения при комнатной температуре. Образцы ТДС оценивали на аморфность методом рентгеновской дифракции.

**Сканирующая электронная микроскопия.** Образцы порошка наносились на двухсторонний углеродный скотч (SPI Supplies, США), закрепленный на алюминиевом столике. Далее на образцы напылялось золото (толщина слоя 5 нм) с помощью установки SPI-Module Sputter Coater (SPI Supplies, США). Анализ образцов порошка проводили с помощью двухлучевого сканирующего электронного микроскопа Quanta 200 3D (FEI Company, США) в режиме высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ.

**Порошковая рентгеновская дифракция.** Образцы носителей АФИ изучали методом рентгеновской порошковой дифракции (РФА) на дифрактометре D8 ADVANCE (Bruker, Германия). Данный вид анализа проводился с целью исследования образцов носителей АФИ на кристалличность для сопоставления полученных данных с другими результатами исследований. Рентгеновские дифракционные

картины получены с использованием излучения  $\text{CuK}\alpha$ , напряжение на ускоряющей трубке 40 кВ, ток 40 мА, Ni-фильтр, детектор LYNXEYE, геометрия на отражение, диапазон углов  $2\theta = 5\text{--}60^\circ$ , шаг  $0,01125^\circ$ . Время накопления сигнала 0,22–0,40 с/шаг, скорость вращения кюветы с образцом 20 об/мин. Для получения экспериментальных дифракционных картин исследуемые образцы тщательно перетирались в ступке из синтетической яшмы непосредственно перед съемкой и помещались в низкофоновые кюветы с подложкой из ориентированного монокристаллического кремния.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось ранее, высокая биодоступность низкорастворимой в воде АФС ДЭ может быть достигнута путем создания на ее основе твердой дисперсной системы за счет равномерного распределения частиц активного вещества и перевода их в аморфное состояние. Для установления степени аморфности частиц дарунавир все полученные ТДС были проанализированы методом порошковой дифракции, как описано выше.

Ввиду того, что все полученные образцы ТДС ДЭ-ЕРО НМЕ 1-5 имеют схожие рентгенограммы с характерным аморфным галло, можно сделать вывод, что дарунавир находится в ТДС в аморфном состоянии и исследуемые объекты должны обладать повышенным растворением относительно кристаллической формы данной АФС ДЭ.

Для установления того факта, что представленные образцы являются твердым раствором, был применен метод электронной микроскопии, результаты которого представлены на рисунке 2.

На микрофотографиях всех ТДС (4, 5, 7 и 8) отсутствуют посторонние включения, характеризующие фазы самой АФС или полимера, что свидетельствует о том, что они представляют собой гомогенный твердый раствор.

Для установления наиболее оптимального состава ТДС полученные образцы подвергали исследованию с помощью теста «Растворение» в трех стандартных средах (рН 1,2; 4,5 и 6,8) в условиях, одобренных FDA для твердых лекарственных препаратов на основе действующего вещества дарунавир. Количественное определение АФС дарунавир проводили методом ВЭЖХ в изократическом режиме. Все данные получены в трех повторах, относительное стандартное отклонение не превышало 3%. Образцы ТДС обозначены по правилу АФС / полимер VA 64 или ЕРО, полученные по технологии SE или НМЕ, размер частиц  $D_{90}$  10 или 100 мкм.

Результаты теста «Растворение» представлены в таблице 3 и на диаграммах 1–3 в виде значения концентрации АФС дарунавир в мг/мл, достигнутого путем перемешивания исследуемого образца ТДС в 900 мл среды растворения на лопастной мешалке со

скоростью вращения лопасти  $75 \text{ мин}^{-1}$  при  $37^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Образцы ТДС при этом были получены с помощью технологий SE и НМЕ и имели разный размер частиц.

**Таблица 3. Концентрация АФС в конечной точке теста «Растворение» в зависимости от рН**

**Table 3. Concentration of API at the end point of the "Dissolution" test depending on pH**

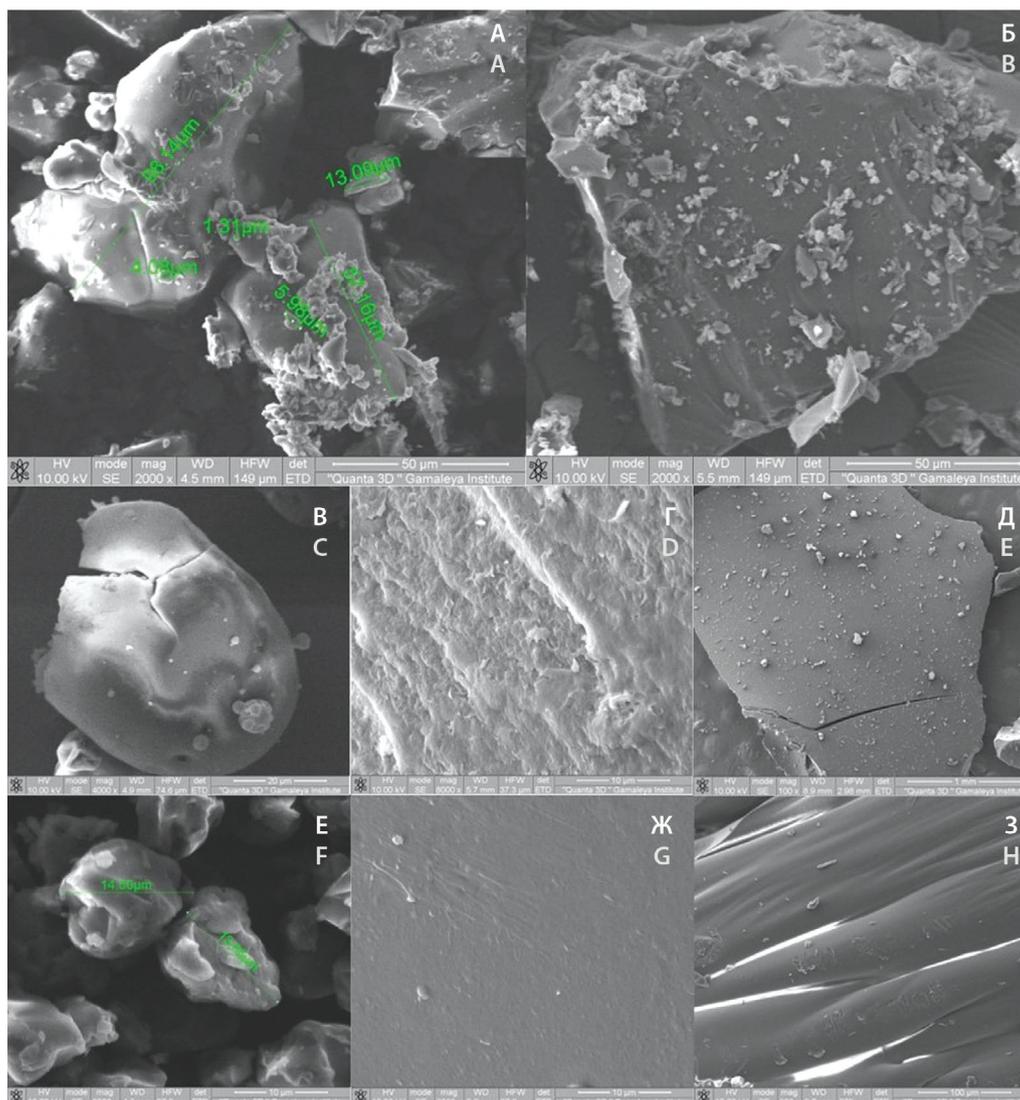
Объект Object	Метод / размер частиц, мкм Method / particle size, $\mu\text{m}$	Среда растворения Dissolution medium		
		рН 1,2	рН 4,5	рН 6,8
ДЭ DE		0,821	0,101	0,112
ДА DA		1,212	0,391	0,183
ТДС ДЭ-VA 64 ASD DE-VA 64	SE/100	2,038	1,206	0,407
	HME/100	2,021	1,211	0,402
	SE/10	2,317	1,305	0,492
	HME/10	2,326	1,302	0,491
ТДС ДЭ-Е РО ASD DE-E РО	SE/100	3,491	2,128	0,682
	HME/100	3,489	2,326	0,713
	SE/10	3,485	2,620	0,943
	HME/10	3,492	2,611	0,941

Исходя из полученных данных, все твердые дисперсии независимо от полимера, образующего дисперсную среду, и размера частиц обладают более высокими концентрациями дарунавир, обнаруженного в среде растворения относительно как кристаллической формы АФС ДЭ, так и аморфной формы АФС ДА. Следует отметить, что аморфная форма дарунавир показывает более высокую концентрацию в тесте «Растворение» в биологическом интервале рН относительно результатов дарунавир этанола, принятого за 100%. Содержание последнего при переходе в аморфную форму показывает рост при рН 1,2 на 48%, при рН 4,5 на 287% и при рН 4,5 на 63%.

Неоспоримым фактом является то, что рН-зависимый полимер Eudragit® Е РО, рекомендованный некоторыми авторами [14, 15], является отличительным полимером для повышения растворимости АФС с кислотным рКа, к которым относится и дарунавир с рКа = 2,39 [16].

Мы предполагаем, что за счет большего количества неподеленных электронных пар Eudragit® Е РО в отличие от Kollidon® VA 64 возможно образование большего количества водородных связей полимер-АФС не только за счет строения молекулы, но и за счет мольного соотношения в твердой дисперсии (молекулярная масса Eudragit® Е РО 47 000 г/моль против молекулярной массы до 70 000 г/моль у конкурента [17, 18]) и, следовательно, увеличение концентрации дарунавир в среде растворения.

Способ получения ТДС при одинаковом размере частиц не оказывал статистически значимого влияния на концентрацию дарунавир в среде раст-



**Рисунок 2. Микрофотографии.**

**А** – АФС дарунавир аморфный (50 мкм); **Б** – АФС дарунавир этоналат (50 мкм); **В** – полимер Kollidon® VA 64 (30 мкм); **Г** – ТДС ДЭ-VA 64 SE 1-5 (10 мкм); **Д** – ТДС ДЭ-VA 64 HME 1-5 (1 мкм); **Е** – полимер Eudragit® E PO (10 мкм); **Ж** – ТДС ДЭ-Е PO SE 1-5 (10 мкм); **З** – ТДС ДЭ-Е PO HME 1-5 (100 мкм)

**Figure 2. Micrographs.**

**A** – API Darunavir amorphous (50  $\mu\text{m}$ ); **B** – API Darunavir ethonolate (50  $\mu\text{m}$ ); **C** – Polymer Kollidon® VA 64 (30  $\mu\text{m}$ ); **D** – ASD DE-VA 64 SE 1-5 (10  $\mu\text{m}$ ); **E** – ASD DE-VA 64 HME 1-5 (1  $\mu\text{m}$ ); **F** – Polymer Eudragit® E PO (10  $\mu\text{m}$ ); **G** – ASD DE-Eudragit® E PO SE 1-5 (10  $\mu\text{m}$ ); **H** – ASD DE – Eudragit® E PO HME 1-5 (100  $\mu\text{m}$ )

ворения в биологическом интервале pH. Однако снижение размера частиц оказывало существенное влияние на все объекты исследования в сторону увеличения концентрации дарунавир во всех средах растворения, кроме образцов ТДС ДЭ-Е PO при pH 1,2, где наблюдаются максимальные концентрации дарунавир в среде растворения – за счет возможной синергии растворения АФС с кислотным рКа и полимера, растворимость которого растет при понижении pH [19].

Если принять за 100 % концентрацию кристаллической формы АФС ДЭ, перешедшую в раствор, для

полимера Kollidon® VA 64 и Eudragit® E PO, проценты увеличения при pH 1,2 составили 182 и 324 %, при pH 4,5 – 1192 и 2485 %, при pH 6,8 – 338 и 740 % соответственно.

Данные соотносятся с результатами работы [20], свидетельствующими, что профиль растворения не зависит от технологии получения ТДС, на него влияет размер частиц исходной ТДС.

Следует отметить, что все образцы ТДС, независимо от размера частиц и технологии получения, на протяжении всего срока изучения стабильности находились в рентгеноаморфном состоянии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способы производства твердых дисперсных систем, такие как удаление растворителя и экструзия горячего расплава, при одинаковом размере частиц не оказывают влияние на концентрацию АФС дарунавира в растворе в биологическом интервале рН при проведении теста «Растворение».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lobo S. Is there enough focus on lipophilicity in drug discovery? *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2020;15(3):261–263. DOI: 10.1080/17460441.2020.1691995.
- Hamed R., Awadallah A., Sunoqrot S., Tarawneh O., Nazzal S., AlBaraghtli T., Sayyad J. A., Abbas A. pH-Dependent Solubility and Dissolution Behavior of Carvedilol—Case Example of a Weakly Basic BCS Class II Drug. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(2):418–426. DOI: 10.1208/s12249-015-0365-2.
- Lust A., Laidmäe I., Palo M., Meos A., Aaltonen J., Veski P., Heinämäki J., Kogermann K. Solid-state dependent dissolution and oral bioavailability of piroxicam in rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;48(1–2):47–54. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.10.005.
- Xie B., Liu Y., Li X., Yang P., He W. Solubilization techniques used for poorly water-soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2024;14(11):4683–4716. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.08.027.
- Vandana K.R., Prasanna Raju Y., Harini Chowdary V., Sushma M., Vijay Kumar N. 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.jsps.2013.05.004.
- Zhang J., Guo M., Luo M., Cai T. Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;18(4):100834. DOI: 10.1016/j.ajps.2023.100834.
- Budiman A., Lailasari E., Nurani N.V., Yunita E.N., Anastasya G., Aulia R.N., Novianty Lestari I., Subra L., Aulifa D. L. Ternary Solid Dispersions: A Review of the Preparation, Characterization, Mechanism of Drug Release, and Physical Stability. *Pharmaceutics*. 2023;15(8):2116. DOI: 10.3390/pharmaceutics15082116.
- Saha U., De R., Das B. Interactions between loaded drugs and surfactant molecules in micellar drug delivery systems: A critical review. *Journal of Molecular Liquids*. 2023;382:121906. DOI: 10.1016/j.molliq.2023.121906.
- Uttreja P., Karnik I., Youssef A. A. A., Narala N., Elkanayati R. M., Baisa S., Alshammari N. D., Banda S., Kumar Vemula S., Repka M. A. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): Transition from Liquid to Solid—A Comprehensive Review of Formulation, Characterization, Applications, and Future Trends. *Pharmaceutics*. 2025;17(1):63. DOI: 10.3390/pharmaceutics17010063.
- Elsegaie D., El-Nabarawi M. A., Mahmoud H. A., Teaima M., Louis D. A Comparative Study on Cyclodextrin Derivatives in Improving Oral Bioavailability of Etoricoxib as a Model Drug: Formulation and Evaluation of Solid Dispersion-Based Fast-Dissolving Tablets. *Biomedicines*. 2023;11(9):2440. DOI: 10.3390/biomedicines11092440.
- Bhujbal S.V., Mitra B., Jain U., Gong Y., Agrawal A., Kariki S., Taylor L.S., Kumar S., Zhou Q. (T.) Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021;11(8):2505–2536. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.05.014.
- Niazi S.K. Handbook of bioequivalence testing. 2nd Edition. Boca Raton: CRC Press; 2014. 2 ed. 838 p.
- Reddy B.V.R., Jyothi G., Reddy B.S., Raman N.V.V.S.S., Reddy K.S.C., Rambabu C. Stability-Indicating HPLC Method for the Determination of Darunavir Ethanolate. *Journal of Chromatographic Science*. 2012;51(5):471–476. DOI: 10.1093/chromsci/bms165.
- Fine-Shamir N., Dahan A. Methacrylate-Copolymer Eudragit EPO as a Solubility-Enabling Excipient for Anionic Drugs: Investigation of Drug Solubility, Intestinal Permeability, and Their Interplay. *Molecular Pharmaceutics*. 2019;16(7):2884–2891. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00057.
- Frank D.S., Prasad P., Iuzzolino L., Schenck L. Dissolution Behavior of Weakly Basic Pharmaceuticals from Amorphous Dispersions Stabilized by a Poly(dimethylaminoethyl Methacrylate) Copolymer. *Molecular Pharmaceutics*. 2022;19(9):3304–3313. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00456.
- Habyalimana V., Kindenge Mbinze J., Yemoa A.L., Waffo C., Diallo T., Tshilombo N.K., Kadima Ntokamunda J.-L., Lebrun P., Hubert P., Djang'eing'a Marini R. Application of design space optimization strategy to the development of LC methods for simultaneous analysis of 18 antiretroviral medicines and 4 major excipients used in various pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2017;139:8–21. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.02.040.
- Son Y.J., Kim Y., Kim W.J., Jeong S.Y., Yoo H.S. Antibacterial Nanofibrous Mats Composed of Eudragit for pH-Dependent Dissolution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104(8):2611–2618. DOI: 10.1002/jps.24521.
- Li Y., Zhou L., Zhang M., Li R., Di G., Liu H., Wu X. Micelles based on polyvinylpyrrolidone VA64: A potential nanoplatform for the ocular delivery of apocynin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;615:121451. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121451.
- Inam S., Irfan M., ul ain Lali N., Syed H.K., Asghar S., Khan I.U., Khan S.-U.-D., Iqbal M.S., Zaheer I., Khames A., Abou-Taleb H.A., Abourehab M.A.S. Development and Characterization of Eudragit® EPO-Based Solid Dispersion of Rosuvastatin Calcium to Foresee the Impact on Solubility, Dissolution and Antihyperlipidemic Activity. *Pharmaceutics*. 2022;15(4):492. DOI: 10.3390/ph15040492.
- Trenkenschuh E., Blattner S.M., Hirsh D., Hoffmann R., Luebbert C., Schaefer K. Development of Ternary Amorphous Solid Dispersions Manufactured by Hot-Melt Extrusion and Spray-Drying—Comparison of *In Vitro* and *In Vivo* Performance. *Molecular Pharmaceutics*. 2024;21(3):1309–1320. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00696.