

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-87-93>
УДК 615.011.4



Оригинальная статья / Research article

Изучение влияния полимеров фармацевтического качества на растворение практически нерастворимых субстанций антиретровирусного действия

С. А. Золотов¹, Н. Б. Демина², Е. С. Пономарев¹✉, И. А. Даин¹, А. С. Золотова¹

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

² 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: 25.10.2021

Статья принята в печать: 22.03.2022

Статья опубликована: 25.05.2022

Резюме

Введение. Многие новые фармацевтические субстанции (ФС) обладают низкой растворимостью, что может негативно сказаться на биодоступности и, как следствие, на терапевтической эффективности. К таким субстанциям относятся следующие антиретровирусные ФС: ритонавир, эфавиренз, этравирин. Для увеличения растворения ФС применяют различные подходы, например, получение твердых дисперсных систем (ТДС), носителями ФС в которых являются полимеры или использование ПАВ. Однако методы, используемые для получения ТДС, имеют ряд недостатков: использование высоких температур, органических растворителей и дорогостоящего оборудования. В свою очередь, ПАВ влияют на работу внутренних органов, обладают раздражающим действием. В качестве альтернативы данным подходам могут быть использованы фармацевтические приемлемые полимеры, более безопасные в сравнении с низкомолекулярными ПАВ, но тем не менее, обладающие поверхностно активными свойствами.

Цель. Изучение влияния полимеров фармацевтического качества на растворение практически нерастворимых антиретровирусных ФС: ритонавира, эфавиренза, этравирин.

Материалы и методы. Фармацевтические субстанции: эфавиренз форма I (ООО «АМЕДАРТ», Россия, серия 010520); эфавиренз стандартный образец (USP № R09740); ритонавир форма I (ООО «АМЕДАРТ», Россия, серия 010320); ритонавир форма II (ООО «АМЕДАРТ», Россия, серия 010320); ритонавир стандартный образец (USP № H0M427); этравирин форма I (ООО «АМЕДАРТ», Россия, серия 010720); этравирин стандартный образец (MSN, Индия, серия ETV/A312/6/01). Растворение субстанций в растворах полимеров изучали на аппарате «Лопастная мешалка» в условиях, рекомендуемых FDA для соответствующих лекарственных препаратов.

Результаты и обсуждение. Установлены факторы влияния: вид полимера, концентрация раствора полимера и pH среды. Характер влияния не однозначен: возможно как увеличение растворения субстанции, так и снижение. Некоторые полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, Eudragit® E PO, способны существенно увеличить растворение субстанций, в то время как поливинилпирролидон способен в ряде случаев их заблокировать. Наибольшая степень увеличения растворения ритонавира, эфавиренза и этравирин установлена в растворах Eudragit® E PO.

Заключение. Результаты исследования показали целесообразность определения биодоступности лекарственных форм практически нерастворимых фармацевтических субстанций при включении полимерных вспомогательных веществ в их рецептуры.

Ключевые слова: ритонавир, эфавиренз, этравирин, растворение, вспомогательные вещества, полимеры

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. И. А. Даин и А. С. Золотова провели эксперимент, определили концентрацию субстанций методом ВЭЖХ. 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 полимеров фармацевтического качества на растворение практически нерастворимых субстанций антиретровирусного действия. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(2):87–93. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-87-93>

Study of the Pharmaceutical Grade Polymers effect on the Dissolution of Practically Insoluble Antiretroviral Substances

Sergey A. Zolotov¹, Natalia B. Demina², Evgenii S. Ponomarev¹✉, Igor A. Dain¹, Anna S. Zolotova¹

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

² 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: 25.10.2021

Revised: 22.03.2022

Published: 25.05.2022

© 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. Many of new active pharmaceutical ingredients (APIs) have low solubility that can affect bioavailability negatively and therefore therapeutically efficacy as well. These APIs include the following antiretroviral substances: ritonavir, efavirenz, etravirine. There are various approaches to increase the dissolution of the APIs, for example, the preparation of solid dispersion systems (SDS), in which polymer is used as a drug carrier, and the other one is usage of surfactants. However, the techniques used to obtain SDS have a number of disadvantages: high temperatures, organic solvents and expensive equipment. In turn, surfactants affect the work of internal organs, have an irritating effect. Instead of these methods, they use pharmaceutical acceptable polymers, which are safer in comparison with low-molecular-weight surfactants and still act as surface-active agents.

Aim. Study of the pharmaceutical grade polymers effect on the dissolution of practically insoluble antiretroviral substances: ritonavir, efavirenz, etravirine.

Materials and methods. APIs: efavirenz form I (LLC "AMEDART", Russia, batch 010520); efavirenz reference standard (USP No. R09740); ritonavir form I (LLC "AMEDART", Russia, batch 010320); ritonavir form II (LLC "AMEDART", Russia, batch 010320); ritonavir reference standard (USP No. H0M427); etravirine form I (LLC "AMEDART", Russia, batch 010720); etravirine reference standard (MSN, India, batch ETV/A312/6/01). The dissolution of substances in polymer solutions was studied using the Paddle apparatus under the conditions recommended by the FDA for the drugs.

Results and discussion. The nature of the effect, which is, as defined, influenced by the type of polymer, the concentration of the polymer solution and the pH of the medium, is ambivalent. Both a substance dissolution increase and a decrease are possible. Polymers, such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, Eudragit® E PO, can significantly increase the dissolution of substances, while polyvinylpyrrolidone can block it in certain cases. The greatest increase in dissolution of ritonavir, efavirenz and etravirine was found in Eudragit® E PO solutions.

Conclusion. The results of the study showed the feasibility of determining the bioavailability of dosage forms of practically insoluble APIs with the inclusion of polymer excipients in their formulations.

Keywords: ritonavir, efavirenz, etravirine, dissolution, excipients, polymers

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 – conceptualization, methodology. Igor A. Dain and Anna S. Zolotova – dissolution investigation, HPLC analysis. Sergey A. Zolotov and Evgenii S. Ponomarev – data analysis. All authors – results evaluation and writing of the article: review and editing.

For citation: Zolotov S. A., Demina N. B., Ponomarev E. S., Dain I. A., Zolotova A. S. Study of the pharmaceutical grade polymers effect on the dissolution of practically insoluble antiretroviral substances. *Drug development & registration*. 2022;11(2):87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-87-93>

ВВЕДЕНИЕ

Большинство новых фармацевтических субстанций (ФС) обладает низкой растворимостью [1], что может негативно сказаться на биодоступности (БД), и, следовательно, на терапевтической эффективности. К таким ФС относятся антиретровирусные: ритонавир (полиморфные формы I, II), эфавиренз (полиморфная форма I), этравириин (полиморфная форма I), которые практически нерастворимы [2–4] и ряд других, которые массово применяются для лечения ВИЧ-инфекции и входят в список одобренных FDA лекарственных препаратов [5].

Увеличить растворение ФС можно с помощью специальных технологий, направленных, например, на снижение кристалличности исходной ФС. К числу таких технологий относится получение твердых дисперсных систем (ТДС), носителями ФС в которых являются полимеры. В виде ТДС выпускаются ЛП Норвир® содержащий ритонавир и сополимер винилацетата/повидона [6, 7], а также Интеленс®, содержащий этравириин и водорастворимую гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС) [8, 9]. Для получения ТДС разработано множество методов: горячей экструзии, распылительной сушки, испарения растворителя и др. [10]. Следует отметить, что они могут быть связаны с использованием высоких температур и орга-

нических растворителей, что может привести к потере эффективности продукта, а необходимое для осуществления процесса специфическое дорогостоящее оборудование влияет на экономику.

Для повышения растворимости ФС иногда в препараты включают ПАВ, наиболее часто это – лаурилсульфат натрия (ЛСН), как, например, в таблетках, покрытых оболочкой Стокрин®, содержащих эфавиренз [11]. Известно, что ЛСН не является индифферентным веществом, он негативно влияет на клеточные мембраны, работу внутренних органов, например печени и селезенки, обладает раздражающим действием и т. д. [12, 13]. Поэтому поиск альтернативных соединений актуален и возможен.

Частыми компонентами ЛФ являются фармацевтические приемлемые полимеры, более безопасные в сравнении с низкомолекулярными ПАВ, но тем не менее, обладающие поверхностно активными свойствами [14–18] и способные повлиять на поведение ФС [4].

С одной стороны, растворы полимеров могут снижать поверхностное натяжение, тем самым способствуя более быстрому растворению частиц ФС за счет смачивания. Образование химических связей между функциональными группами полимера и ФС может привести к увеличенному растворению последней. С

другой стороны, следует учесть, что растворы полимеров могут и снижать растворение ФС за счет увеличения вязкости, а также изменения взаимодействия между молекулой ФС и молекулами растворителя. К сожалению, вопросы взаимодействия ФС и вспомогательных веществ полимерной структуры недостаточно освещены в научных публикациях. Из-за сложности и многогранности возможных реакций изучение влияния полимера на свойства каждой ФС следует изучать индивидуально, что позволит научно обосновать рецептуру для создания эффективной ЛФ.

Целью работы является изучения влияния водных растворов фармацевтических приемлемых полимеров на растворение практически нерастворимых ФС: ритонавира (полиморфные формы I, II) эфавиренза (полиморфная форма I), этравирина (полиморфная форма I) при физиологическом значении температуры и pH для обоснования рецептуры инновационного ЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили:

- эфавиренз форма I (EFA) (ООО «АМЕДАРТ», Россия, серия 010520);
- эфавиренз стандартный образец (USP № R09740);
- ритонавир форма I (RIT I) (ООО «АМЕДАРТ», Россия, серия 010320);
- ритонавир форма II (RIT II) (ООО «АМЕДАРТ», Россия, серия 010320);
- ритонавир стандартный образец (USP № N0M427);
- этравирин форма I (ETR) (ООО «АМЕДАРТ», Россия, серия 010720);
- этравирин стандартный образец (MSN, Индия, серия ETV/A312/6/01);

Структурные формулы практически нерастворимых ФС представлены в таблице 1.

Полимеры: поливинилпирролидон Plasdone™ (PVP): PVP K-12, PVP K-17, PVP K-25, PVP K-29/32, PVP K-90 (Ashland Inc., США); гидроксипропилцеллюлоза Klucel™ (HPC): HPC ELF, HPC EF, HPC LF (Ashland Inc., США);

гидроксипропилметилцеллюлоза Tylopur® (HPMC): HPMC 603, HPMC 606, HPMC 615 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Япония); аминотакрилат сополимер Eudragit® E PO (EPO) (Evonik Industries AG, Германия); сополимер ПВП/винилацетата Kollidon® VA 64 (VA 64), сополимер ПЭГ-6000/винилкапролактама/винилацетата Soluplus® (SOLU) (BASF, Германия) (таблица 2).

Растворение субстанций оценивали по концентрации насыщенного раствора за определенный промежуток времени, используя в качестве растворителей (ОФС.1.3.0003.15):

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

Растворы полимеров готовили в концентрации 0,1 и 1,0 % (масс.).

В связи с тем, что Eudragit® E PO не растворим при pH выше 5,0, его растворяли при pH = 4,0 в 10⁻⁴ М растворе хлористоводородной кислоты, далее на основе этого раствора готовили буферный раствор с pH 6,8, полимер не выпадал в осадок в течение более 12 часов.

Исследуемые ФС растворяли в указанных выше растворителях или растворах полимеров в приборе для теста «Растворение» Evolution 6100 (Distek, Inc., США), аппарат II «Лопастная мешалка» при объеме среды растворения 900 мл. Для получения насыщенного раствора ФС добавляли в среду растворения ее избыток и определяли количество субстанции, перешедшее в среду растворения через промежуток времени, указанный в таблице 3. Условия проведения теста растворения по параметрам время отбора пробы, скорость вращения и температура соответствовали рекомендациям FDA для ЛП на основе испытуемых ФС [19]. Через указанный промежуток времени пробу отбирали и фильтровали через мембранный фильтр 0,45 мкм, отбрасывая первые 3 мл фильтрата. Далее определяли концентрацию растворенной ФС с помощью ВЭЖХ. Условия получения растворов и количественного определения ФС указаны в таблице 3.

Таблица 1. Структурные формулы эфавиренза, ритонавира, этравирина

Table 1. Efavirenz, ritonavir, etravirine structural formulas

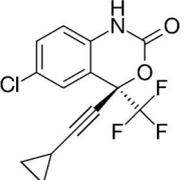
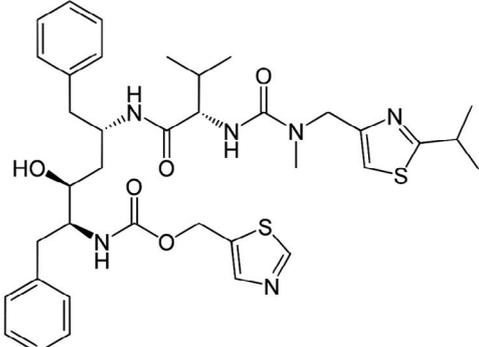
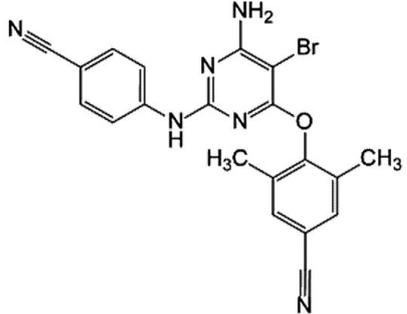
Эфавиренз Efavirenz	Ритонавир Ritonavir	Этравирин Etravirine
		

Таблица 2. Структурные формулы PVP, HPMC, HPC, EPO, VA64, SOLU

Table 2. PVP, HPMC, HPC, Eudragit® EPO, Kollidon® VA64, Soluplus® structural formulas

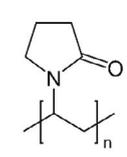
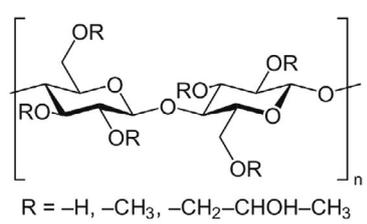
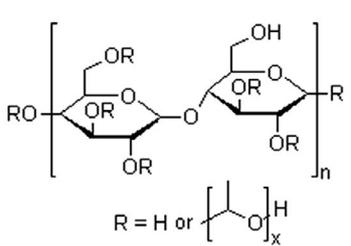
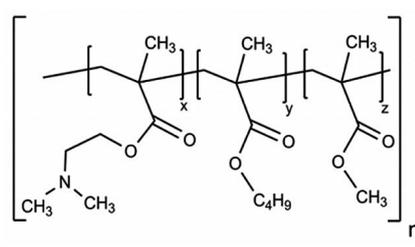
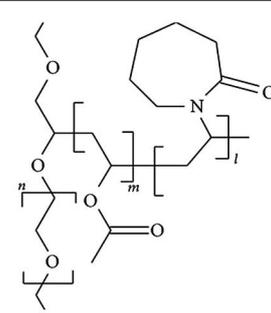
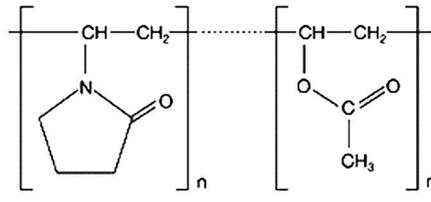
PVP	HPMC	HPC
	 R = -H, -CH ₃ , -CH ₂ -CHOH-CH ₃	 R = H or $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{O} \end{array} \right]_x \text{H}$
EPO	SOLU	VA 64
		

Таблица 3. Условия растворения и анализа ФС

Table 3. APIs dissolution and analysis conditions

ФС API	Температура/объем среды растворения Temperature/dissolution medium volume	Время отбора пробы, мин Time, min	Скорость вращения, об/мин Rotation speed, rpm	Методика определения КО ФС в среде растворения API assay method in a dissolution medium
Эфавиренз I Efavirenz (form I)	37 °C/900 мл 37 °C/900 ml	30	50	[20]
Ритонавир I и II Ritonavir (forms I and II)		120	75	[21]
Этравирин I Etravirine (form I)		60	70	[4]

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все исследуемые субстанции очень мало или практически не растворимы в биологическом интервале pH, об этом свидетельствуют данные таблицы 4. Стоит отметить, что RIT I лучше растворим в изученном диапазоне pH, чем RIT II, что согласуется с данными научных публикаций [22]. Все данные получены в трех повторностях, относительное стандартное отклонение не превышает 3 %.

Таблица 4. Результаты определения концентраций насыщенных растворов ФС

Table 4. Results of API saturated solutions concentration assay

ФС API	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
	мкг/мл µg/ml		
EFA I	12,00	11,40	10,80
RIT I	377,18	16,63	0,24
RIT II	98,842	0,053	0,047
ETR II	$0,85 \cdot 10^{-3}$	$1,26 \cdot 10^{-3}$	$2,47 \cdot 10^{-3}$

В таблице 5 представлены растворения EFA в водных растворах фармацевтических полимеров, выраженные в % от определенной экспериментально концентрации насыщенного раствора ФС в соответствующем растворителе.

Из представленных данных наглядно видно, что при pH 1,2 и концентрации полимера 0,1 % увеличивают растворение EFA только сополимеры EPO, SOLU и VA 64. При увеличении концентрации полимера до 1,0 % все изученные полимеры увеличивают растворение ФС, за исключением HPMC всех марок, которая, наоборот, незначительно понижает растворение EFA. При pH 4,5 все полимеры увеличивают растворение EFA пропорционально росту концентрации полимера. Исключением остаются HPMC 615, HPC ELF и HPC EF, которые в концентрации 0,1 % положительно влияют на растворение ФС, а при дальнейшем увеличении концентрации этих полимеров до 1,0 % растворение субстанции снижается, в целом оставаясь

Таблица 5. Влияние фармацевтических полимеров на растворение EFA

Table 5. Pharmaceutical polymers influence on efavirenz dissolution

Полимер Polymer	pH 1,2		pH 4,5		pH 6,8	
	Концентрация раствора полимера, % (масс.) Concentration of polymer solution by weight, %					
	0,1	1,0	0,1	1,0	0,1	1,0
	Увеличение концентрации насыщенного раствора EFA (%) в растворе полимера Increase in the concentration of an EFA saturated solution (%) in a polymer solution					
PVP K-12	92,3	105,0	297,2	432,5	41,3	85,9
PVP K-17	82,6	105,8	299,9	473,6	42,8	86,0
PVP K-25	80,0	110,0	295,7	487,7	37,3	67,3
PVP K-30	78,5	107,5	305,9	453,5	33,9	56,5
PVP K-90	80,8	110,8	302,4	406,1	57,8	86,1
HPMC 603	80,6	87,5	295,6	325,4	37,9	43,8
HPMC 606	84,3	95,8	288,9	323,7	38,4	51,2
HPMC 615	81,3	95,8	295,3	279,6	39,0	39,1
HPC ELF	82,7	163,3	309,8	248,9	39,6	36,5
HPC EF	84,7	175,8	291,7	223,2	41,5	42,5
HPC LF	84,4	154,2	266,3	648,8	41,3	33,7
VA 64	198,9	219,2	344,5	916,7	47,7	83,3
EPO	1174,4	5459,2	2130,3	8345,0	1840,8	8989,4
SOLU	946,1	3823,3	346,5	920,4	49,4	7,2

ясь высокой в сравнении с раствором ФС в растворителе, приготовленном без полимера. При pH 6,8 все полимеры понижают растворение EFA, за исключением EPO, который значительно увеличивает растворение ФС. По совокупности полученных данных лидером по увеличению растворения EFA в изученном диапазоне pH является сополимер EPO.

В таблице 6 представлены результаты растворения RIT I и RIT II в водных растворах фармацевтических полимеров, выраженные в % от определенной

экспериментально концентрации насыщенного раствора ФС в соответствующем растворителе.

Из таблицы 6 видно, что при pH 1,2 растворение RIT I повышается в 0,1 и 1,0 % растворах всех полимеров в 1,5–2,0 раза, а растворение RIT II, – наоборот, существенно снижается.

При pH 4,5 растворы 0,1 % полимеров в целом повышают растворение обеих форм RIT, причем растворение RIT II увеличивается значительно от 35 до 77 раз. Влияние 1,0 % растворов полимеров

Таблица 6. Влияние фармацевтических полимеров на растворение RIT I и RIT II

Table 6. Pharmaceutical polymers influence on ritonavir (form I and form II) dissolution.

Полимер Polymer	pH 1,2		pH 4,5				pH 6,8					
	Концентрация раствора полимера, % (масс.) Concentration of polymer solution by weight, %											
	0,1	1,0	0,1	1,0	0,1	1,0	0,1	1,0				
	Форма ФС API form											
	I	II	I	II	I	II	I	II				
Увеличение концентрации насыщенного раствора ФС (%) в растворе полимера Increase in the concentration of an API saturated solution (%) in a polymer solution												
PVP K-12	190,4	29,0	177,8	23,8	126,8	3773,6	91,3	5471,7	1212,5	0,0	300,0	0,0
PVP K-17	192,3	26,5	183,4	24,1	141,9	3962,3	92,8	4150,9	1054,2	0,0	206,2	0,0
PVP K-25	196,6	30,7	174,4	26,2	129,0	3962,3	80,6	5471,7	1643,7	0,0	1066,7	0,0
PVP K-30	198,9	30,1	176,7	25,4	135,0	3584,9	83,5	5283,0	1342,8	0,0	333,3	0,0
PVP K-90	198,7	26,2	204,0	19,5	142,8	0,0	93,2	0,0	1362,5	0,0	442,0	0,0
HPMC 603	180,4	24,1	181,3	21,5	146,4	6037,7	159,9	6981,1	1100,0	851,1	345,8	468,1
HPMC 606	180,9	26,1	188,0	24,6	158,1	5471,7	167,2	8301,9	725,0	851,1	462,5	617,0
HPMC 615	176,9	24,1	177,0	24,6	146,8	5660,4	155,7	6603,8	1416,7	851,1	375,0	383,0
HPC ELF	181,5	28,2	195,4	28,5	120,6	4339,6	69,8	7735,8	591,7	1489,4	416,7	446,8
HPC EF	181,7	28,4	192,9	28,9	114,3	5471,7	76,3	7735,8	550,0	638,3	370,8	510,6
HPC LF	167,3	27,9	180,8	28,9	136,4	5094,3	82,1	7547,2	500,0	638,3	420,8	510,6
VA 64	187,3	30,6	209,7	32,0	158,7	5849,1	191,6	6792,5	883,3	638,3	700,0	361,7
EPO	199,0	24,8	292,1	5,5	223,8	7735,8	500,4	28679,2	1687,5	1489,4	9650,0	8276,6
SOLU	182,6	21,9	199,7	24,4	156,9	4717,0	164,8	4905,7	922,5	201,7	604,2	191,5

с pH 4,5 не однозначно. Положительное влияние на растворимость RIT I демонстрируют НРМС всех марок и сополимеры VA 64, EPO, SOLU, остальные полимеры в разной степени снижают растворимость ФС. Растворимость RIT II во всех образцах существенно возросла, наибольшее влияние оказывает EPO. Исключением стал ПВП 90, который в обоих концентрациях блокирует растворимость RIT II.

При pH 6,8 растворение RIT I увеличено в растворах всех полимеров. Повышение концентрации полимера до 1,0 % носит обратную зависимость: растворимость RIT I увеличена по сравнению с растворимостью ФС в соответствующем растворителе, но в меньшей степени, чем в 0,1 % растворах полимеров. Исключение составляет EPO, который увеличивает растворение RIT I и показал наилучшие результаты в концентрации 1,0 %.

RIT II не растворяется в растворах ПВП всех марок, остальные полимеры увеличивают его растворимость. Рост концентрации полимера носит тот же характер, что и для RIT I.

В таблице 7 представлены результаты растворения ETR в водных растворах фармацевтических сополимеров, выраженные в % от определенной экспериментально концентрации насыщенного раствора ФС в соответствующем растворителе.

Таблица 7. Влияние сополимеров на растворение ETR

Table 7. Copolymers influence on etravirine dissolution

Полимер Polymer	pH 1,2		pH 4,5		pH 6,8	
	Концентрация раствора полимера, % (масс.) Concentration of polymer solution by weight, %					
	0,1	1,0	0,1	1,0	0,1	1,0
	Увеличение концентрации насыщенного раствора ETR (%) в растворе полимера Increase in the concentration of an ETR saturated solution (%) in a polymer solution					
VA 64	321,9	511,2	301,3	367,8	144,7	280,2
EPO	745,3	1459,2	630,3	1165,6	899,8	1903,1
SOLU	542,3	873,0	341,2	711,4	445,3	577,1

PVP, НРМС и НРС не зависимо от молекулярной массы блокировали растворение ETR. Увеличение растворения ETR обеспечили сополимеры: VA 64, SOLU, EPO пропорционально росту концентрации. Как и в предыдущих экспериментах наилучшие результаты получены в растворах EPO.

Если проанализировать данные таблиц 5–7, то можно сделать вывод, что сополимеры практически везде лучше влияют на растворимость практически нерастворимых EFA, RIT и ETR. Возможно, это связано с образованием комплексов ФС-сополимер, которые обладают более высокой гидрофильностью, чем сама ФС, за счет взаимодействия функциональных групп ФС и функциональных групп сополимера, количество которых выше, чем в индивидуальном полимере.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности включения вспомогательных веществ полимерной структуры в ЛФ практи-

чески нерастворимых ФС для повышения растворения последних. Это решение экономически обосновано, так как не нуждается в особом аппаратном оформлении и может быть осуществлено в процессе получения ЛФ без дополнительных технологических операций и стадий.

При включении полимеров в рецептуры ЛФ с практически нерастворимыми ФС следует учитывать, что они способны оказать не только положительное влияние на растворение ФС, но также понизить и даже заблокировать его, став причиной снижения биодоступности ЛП. Некоторые полимеры, такие как Eudragit® E PO, НРМС, НРС, способны существенно увеличить растворимость субстанции, что требует определения биодоступности при включении этих вспомогательных веществ в состав ЛФ.

Поэтому вид и содержание полимера в ЛФ должны быть научно обоснованы на этапе фармацевтической разработки с учетом значения pH места растворения ЛФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов изучено влияние фармацевтически приемлемых полимеров на растворение ФС этравирина, ритонавира, эфавиренза в растворах с физиологическим значением pH. Показано, что факторами влияния являются: вид полимера, концентрация раствора полимера и pH среды. Характер влияния установленных факторов не однозначен: возможно как значительное увеличение растворения субстанции, так и снижение. Для дальнейших исследований с целью создания инновационных ЛП наиболее перспективен Eudragit® E PO, в растворах которого установлена наибольшая степень увеличения растворения используемых в работе фармацевтических субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

- Göke K., Lorenz T., Repanas A., Schneider F., Steiner D., Baumann K., Bunjes H., Dietzel A., Finke J. H., Glasmacher B., Kwade A. Novel strategies for the formulation and processing of poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018;126:40–56. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.05.008.
- Lavra Z. M. M., Pereira de Santana D., Ré M. I. Solubility and dissolution performances of spray-dried solid dispersion of Efavirenz in Soluplus. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(1):42–54. DOI: 10.1080/03639045.2016.1205598.
- Morris J. B., Tisi D. A., Tan D. C. T., Worthington J. H. Development and Palatability Assessment of Norvir® (Ritonavir) 100 mg Powder for Pediatric Population. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(7):1718. DOI: 10.3390/ijms20071718.
- Zolotov S. A., Demina N. B., Zolotova A. S. Influence of Water-Soluble Pharmaceutically Acceptable Polymers on the Solubility of Darunavir and Darunavir Ethanolate. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;54(12):1274–1277. DOI: 10.1007/s11094-021-02354-8.
- HIV Treatment: U.S. Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/human-immunodeficiency-virus-hiv/hiv-treatment>. Accessed: 23.10.2021.
- Norvir Drug label information. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2849298e-de6e-47bb-8194-56e075b33fc3>. Accessed: 23.10.2021.

- Розенберг Й., Райнхольд У., Липольд Б., Берндль Г., Брайтенбах Й., Алани Л., Гхош С. Твердая фармацевтическая дозированная форма. Евразийский патент на изобретение № EA 011924 B1. 30.06.2009. Доступно по: <http://www.eapatis.com/Data/EATXT/eapo2009/PDF/011924.pdf>. Ссылка активна на 23.10.2021.
- Intence Drug label information. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=6a9cbc29-9f15-4b24-8d86-206b82887f3d>. Accessed: 23.10.2021.
- Кикенс Ф. Р. И., Ворспулс Ж. Ф. М., Барт Л. Э. К. Способ получения препаратов ТМС125, полученных сушкой распылением. Патент РФ на изобретение № RU 2406502 С2. 20.12.2010. Доступно по: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2406502&TypeFile=html. Ссылка активна на 23.10.2021.
- Bhujbal S. V., Mitra B., Jain U., Gong Y., Agrawal A., Karki S., Taylor L. S., Kumar S., Zhou Q. 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.
- Stocrin® инструкция по применению: Справочник лекарственных средств. Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/stocrin__37564%2012. Ссылка активна на 23.10.2021.
- Paul T. J., Taylor T., Babu R. S. A. Sodium lauryl sulphate. *British dental journal*. 2019;227(12):1012. DOI: 10.1038/s41415-019-1108-7.
- Гхош И., Чжан Ц.-А. Оральные составы деферазирокса. Евразийский патент на изобретение № EA 031719 B1. 28.02.2019. Доступно по: <http://www.eapatis.com/Data/EATXT/eapo2019/PDF/031719.pdf>. Ссылка активна на 23.10.2021.
- Águila-Hernández J., Trejo A., García-Flores B. E. Volumetric and Surface Tension Behavior of Aqueous Solutions of Polyvinylpyrrolidone in the Range (288 to 303) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*. 2011;56(5):2371–2378. DOI: 10.1021/je101330b.
- Mezdour S., Cuvelier G., Cash M. J., Michon C. Surface rheological properties of hydroxypropyl cellulose at air–water interface. *Food Hydrocolloids*. 2007;21(5-6):776–781. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2006.09.011.
- Nasatto P., Pignon F., Silveira J., Duarte M., Nosedo M., Rinaudo M. Interfacial Properties of Methylcelluloses: The Influence of Molar Mass. *Polymers*. 2014;6(12):2961–2973. DOI: 10.3390/polym6122961.
- Tanida S., Kurokawa T., Sato H., Kadota K., Tozuka Y. Evaluation of the micellization mechanism of an amphiphatic graft copolymer with enhanced solubility of ipriflavone. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2016;64(1):68–72. DOI: 10.1248/cpb.c15-00655.
- Demina N. B. Current Trends in the Development of Technologies for Matrix Formulations with Modified Release. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;50(7):475–480. DOI: 10.1007/s11094-016-1472-4.
- Dissolution Methods. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/CDER/dissolution/dsp_getallData.cfm. Accessed: 23.10.2021.
- 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.
- United States Pharmacopeial Convention. The United States pharmacopeia. The national formulary. USP 43rd rev., NF 38th ed. V. 2. North Bethesda: The Convention; 2020. P. 3912–3914.
- Chemburkar S. R., Bauer J., Deming K., Spiwek H., Patel K., Morris J., Henry R., Spanton S., Dziki W., Porter W., Quick J., Bauer P., Donaubaauer J., Narayanan B. A., Soldani M., Riley D., McFarland K. Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development. *Organic Process Research & Development*. 2000;4(5):413–417. DOI: 10.1021/op000023y.
- Morris J. B., Tisi D. A., Tan D. C. T., Worthington J. H. Development and Palatability Assessment of Norvir® (Ritonavir) 100 mg Powder for Pediatric Population. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(7):1718. DOI: 10.3390/ijms20071718.
- Zolotov S. A., Demina N. B., Zolotova A. S. Influence of Water-Soluble Pharmaceutically Acceptable Polymers on the Solubility of Darunavir and Darunavir Ethanolate. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;54(12):1274–1277. DOI: 10.1007/s11094-021-02354-8.
- HIV Treatment: U.S. Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/human-immunodeficiency-virus-hiv/hiv-treatment>. Accessed: 23.10.2021.
- Norvir Drug label information. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2849298e-de6e-47bb-8194-56e075b33fc3>. Accessed: 23.10.2021.
- Rosenberg J., Reinhold U., Liepold B., Derndl G., Breitenbach J., Alani L., Ghosh S. Solid pharmaceutical dosage form. Eurasian Patent № EA 011924 B1. 30.06.2009. Available at: <http://www.eapatis.com/Data/EATXT/eapo2009/PDF/011924.pdf>. Accessed: 23.10.2021. (In Russ.)
- Intence Drug label information. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=6a9cbc29-9f15-4b24-8d86-206b82887f3d>. Accessed: 23.10.2021.
- Kiekens F. R. I., Voorspoels J. F. M., Baert L. E. C. TMC 125 preparation spray drying production process. Russian Patent № RU 2406502 C2. 20.12.2010. Available at: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2406502&TypeFile=html. Accessed: 23.10.2021. (In Russ.)
- Bhujbal S. V., Mitra B., Jain U., Gong Y., Agrawal A., Karki S., Taylor L. S., Kumar S., Zhou Q. 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.
- Stocrin® instructions for use: Reference book of medicines. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/stocrin__37564%2012. Accessed: 23.10.2021. (In Russ.)
- Paul T. J., Taylor T., Babu R. S. A. Sodium lauryl sulphate. *British dental journal*. 2019;227(12):1012. DOI: 10.1038/s41415-019-1108-7.
- Ghosh I., Zhang J.-A. Oral formulations of deferazirox. Eurasian Patent № EA 031719 B1. 28.02.2019. Available at: <http://www.eapatis.com/Data/EATXT/eapo2019/PDF/031719.pdf>. Accessed: 23.10.2021. (In Russ.)
- Águila-Hernández J., Trejo A., García-Flores B. E. Volumetric and Surface Tension Behavior of Aqueous Solutions of Polyvinylpyrrolidone in the Range (288 to 303) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*. 2011;56(5):2371–2378. DOI: 10.1021/je101330b.
- Mezdour S., Cuvelier G., Cash M. J., Michon C. Surface rheological properties of hydroxypropyl cellulose at air–water interface. *Food Hydrocolloids*. 2007;21(5-6):776–781. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2006.09.011.
- Nasatto P., Pignon F., Silveira J., Duarte M., Nosedo M., Rinaudo M. Interfacial Properties of Methylcelluloses: The Influence of Molar Mass. *Polymers*. 2014;6(12):2961–2973. DOI: 10.3390/polym6122961.
- Tanida S., Kurokawa T., Sato H., Kadota K., Tozuka Y. Evaluation of the micellization mechanism of an amphiphatic graft copolymer with enhanced solubility of ipriflavone. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2016;64(1):68–72. DOI: 10.1248/cpb.c15-00655.
- Demina N. B. Current Trends in the Development of Technologies for Matrix Formulations with Modified Release. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;50(7):475–480. DOI: 10.1007/s11094-016-1472-4.
- Dissolution Methods. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/CDER/dissolution/dsp_getallData.cfm. Accessed: 23.10.2021.
- 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. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2020;2:65–72. (In Russ.)
- United States Pharmacopeial Convention. The United States pharmacopeia. The national formulary. USP 43rd rev., NF 38th ed. V. 2. North Bethesda: The Convention; 2020. P. 3912–3914.
- Chemburkar S. R., Bauer J., Deming K., Spiwek H., Patel K., Morris J., Henry R., Spanton S., Dziki W., Porter W., Quick J., Bauer P., Donaubaauer J., Narayanan B. A., Soldani M., Riley D., McFarland K. Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development. *Organic Process Research & Development*. 2000;4(5):413–417. DOI: 10.1021/op000023y.

REFERENCES

- Göke K., Lorenz T., Repanas A., Schneider F., Steiner D., Baumann K., Bunjes H., Dietzel A., Finke J. H., Glasmacher B., Kwade A. Novel strategies for the formulation and processing of poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018;126:40–56. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.05.008.
- Lavra Z. M. M., Pereira de Santana D., Ré M. I. Solubility and dissolution performances of spray-dried solid dispersion of Efavirenz in Soluplus. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(1):42–54. DOI: 10.1080/03639045.2016.1205598.