

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-67-73>  
УДК 615.015.14; 615.015.16



Оригинальная статья/Research article

## Влияние растворителей и температуры сушки на физико-химические свойства субстанций дарунавир и дарунавир этанолат

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

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](mailto:eugene.s.ponomarev@gmail.com)

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

Статья поступила: 11.12.2020. Статья принята в печать: 20.01.2021. Статья опубликована: 25.02.2021

### Резюме

**Введение.** Использование агрессивных технологических условий при получении лекарственной формы (растворителей, высокой температуры и др.) могут привести к изменению свойств фармацевтической субстанции. Дарунавир (Д) аморфный и дарунавир этанолат (ДЭ) кристаллический обладают плохой растворимостью, чувствительностью к высоким температурам, способностью к псевдополиморфизму.

**Цель.** Изучение влияния растворителей и температуры сушки на физико-химические свойства субстанций Д и ДЭ.

**Материалы и методы.** Д (Mylan Laboratories Limited), ДЭ (Mylan Laboratories Limited), Д (стандартный образец) 99,9 % (MSN Pharmachem Private Limited). Навеску Д или ДЭ суспендировали на магнитной мешалке в одном из растворителей и сушили в сушильном шкафу. Рентгеновскую порошковую дифрактометрию высушенных образцов проводили с использованием автоматического порошкового дифрактометра. Методом ДСК изучали термические свойства образцов. Кристаллические образцы исследовались с помощью ИК-спектроскопии. Подлинность ДЭ и Д определяли методом ВЭЖХ.

**Результаты и обсуждение.** В статье приведены результаты изучения влияния различных растворителей и температуры сушки на физико-химические свойства Д и ДЭ. Методами рентгеновской порошковой дифрактометрии, дифференциальной сканирующей калориметрии, ИК-спектроскопии и ВЭЖХ изучено влияние растворителей и температуры сушки на физико-химические свойства субстанций. Показано, что в зависимости от вида растворителя и температуры сушки в продукте могут присутствовать как кристаллические сольваты Д, так и аморфный Д.

**Заключение.** Для получения лекарственного препарата, содержащего в качестве фармацевтической субстанции аморфный несольватированный Д, отличающийся более высокой растворимостью, возможно использование растворителей: дихлорметана, хлороформа или гептана. В этом случае сушку полупродукта следует проводить при температуре ниже температуры кипения растворителя. При использовании этанола, метанола, ацетона, тетрагидрофурана (ТГФ) сушка должна быть осуществлена при температуре выше температуры плавления получаемых псевдополиморфов. Если для получения лекарственного препарата используется субстанция ДЭ, для ее обработки целесообразно использование только спирта этилового, температура сушки продукта не должна превышать 73,4 °С.

**Ключевые слова:** дарунавир, дарунавир этанолат, сольваты, псевдополиморфизм, технология твердых лекарственных форм, рентгеновская порошковая дифрактометрия, дифференциальная сканирующая калориметрия, ИК-спектроскопия, ВЭЖХ.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Вклад авторов.** Авторы С. А. Золотов, И. А. Даин и Н. Б. Демина придумали и разработали эксперимент. Авторы Е. С. Пономарев и И. А. Даин синтезировали образцы и провели их исследование с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии. Автор А. С. Золотова провела исследования методом ДСК. С. А. Золотов провел исследование методом ИК-спектроскопии. И. А. Даин и С. А. Золотов провели исследования методом ВЭЖХ. Авторы Е. С. Пономарев и С. А. Золотов участвовали в обработке данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

**Для цитирования:** Золотов С. А., Даин И. А., Демина Н. Б., Золотова А. С., Пономарев Е. С. Влияние растворителей и температуры сушки на физико-химические свойства субстанций дарунавир и дарунавир этанолат. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):67–73. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-67-73>

## The Effect of Solvents and Drying Temperature on the Physicochemical Properties of Darunavir and Darunavir Ethanolate Substances

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

1 – LLC "AMEDART", 42/24, Volgogradsky av., Moscow, 109316, Russia

2 – I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

\*Corresponding author: Evgeny S. Ponomarev. E-mail: [eugene.s.ponomarev@gmail.com](mailto:eugene.s.ponomarev@gmail.com)

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

Received: 11.12.2020. Revised: 20.01.2021. Published: 25.02.2021

### Abstract

**Introduction.** Usage of aggressive conditions (solvents, high temperature, etc.) in a dosage form manufacturing can lead to a change in the properties of a pharmaceutical substance. Darunavir (D) amorphous and darunavir ethanolate (DE) crystalline both have poor solubility, ability to pseudopolymorphism and are sensitive to high temperatures.

© Золотов С. А., Даин И. А., Демина Н. Б., Золотова А. С., Пономарев Е. С., 2021

© Zolotov S. A., Dain I. A., Demina N. B., Zolotova A. S., Ponomarev E. S., 2021

**Aim.** Study the effect of solvents and drying temperature on the physicochemical properties of D and DE substances

**Materials and methods.** D (Mylan Laboratories Limited), DE (Mylan Laboratories Limited), D (reference standard) 99,9 % (MSN Pharmachem Private Limited). D and DE weighed quantity was suspended in one of the solvents via magnetic stirrer and was dried via universal oven. Powder X-ray diffraction of dried samples was carried out via automatic powder diffractometer. Using DSC thermal properties of the samples were studied. Crystalline samples were examined using IR spectroscopy. Identification of D and DE was performed by HPLC method.

**Results and discussion.** This article summarizes study results of the investigation of various solvents and drying temperature influence on the physicochemical properties of D and DE are presented. The impact of solvent type and drying temperatures in physicochemical properties of the APIs was studied by X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry, IR spectroscopy and HPLC methods. It was shown, that solvent type and drying temperatures can result in the presence of crystalline D solvates or amorphous D.

**Conclusion.** To obtain the final drug containing as an API amorphous D, which perform better dissolution, one of the enlisted solvents can be used: dichloromethane, chloroform and heptane. In such case the intermediate product drying should be performed at not exceeding the solvent boiling point temperatures. In case of ethanol, methanol, acetone and tetrahydrofuran drying phase can be performed at temperatures, that are higher than melting points of obtained pseudopolymorphs. For the utilization of DE as an API only ethanol usage is efficient and drying temperature should not exceed 73.4 °C.

**Keywords:** darunavir, darunavir ethanolate, solvates, pseudopolymorphism, solid dosage form technology, X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry, IR spectroscopy, HPLC.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**Contribution of the authors.** Sergey A. Zolotov, Igor A. Dain and Natalia B. Demina – conceptualization, methodology. Evgeny S. Ponomarev and Igor A. Dain – samples preparation and X-ray diffraction investigation. Anna S. Zolotova – DSC investigation. Sergey A. Zolotov – IR spectroscopy investigation. Igor A. Dain и Sergey A. Zolotov – HPLC investigation. Evgeny S. Ponomarev and Sergey A. Zolotov – data analysis. All authors – results evaluation and writing of the article: review and editing.

**For citation:** Zolotov S. A., Dain I. A., Demina N. B., Zolotova A. S., Ponomarev E. S. The effect of solvents and drying temperature on the physicochemical properties of darunavir and darunavir ethanolate substances. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(1):67–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-67-73>

## ВВЕДЕНИЕ

При производстве лекарственных форм зачастую используются высокотемпературные технологические процессы, способные повлиять на физико-химические свойства субстанции: гранулирование, сушка, экструзия и другие. Ингибитор ВИЧ-протеазы дарунавир (Д) применяется в терапии ВИЧ в форме аморфной субстанции или кристаллического дарунавир этанола (ДЭ) в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Температура разложения молекулы ДЭ – 78 °C [1], что практически исключает ее высокотемпературную технологическую переработку (выше температуры плавления) в процессе получения лекарственных форм [2], так как при разложении ДЭ испаряется этанол и образуется Д, отличающийся по своим физико-химическим свойствам от ДЭ. Поэтому на предварительных этапах фармацевтической разработки лекарственного препарата необходимо изучение влияния условий технологических процессов переработки фармацевтической субстанции на ее физико-химические свойства.

Субстанция ДЭ относится ко 2-му классу биофармацевтической классификационной системы (БКС) [3], то есть обладает плохой растворимостью. Аморфный Д обладает лучшей растворимостью [1], это свидетельствует в пользу его перспективности, так как увеличение растворимости субстанции может положительно повлиять на ее биодоступность [4].

В научных публикациях отсутствуют сведения о полиморфных модификациях Д, но известны его псевдополиморфы – гидраты и спиртовые сольваты (на

основе этанола, пропиленгликоля) и другие [5]. *Псевдополиморфизм* – это явление образования молекулярных комплексов (гидратов для воды и сольватов в общем случае), содержащих в кристаллической решетке как молекулы вещества, так и молекулы растворителя. В свою очередь, известно, что сольваты фармацевтических субстанций и их несольватированные формы обладают различной растворимостью, скоростью растворения и биодоступностью [6].

Использование легко летучих растворителей при получении лекарственного препарата возможно как на этапе синтеза и очистки субстанции, так и при нанесении покрытий или при создании полупродуктов, получаемых с целью повышения растворимости и биодоступности, таких как твердые дисперсии, со-кристаллы и др. Замещение сольватированного растворителя (например, этанола) в молекуле субстанции представляет существенный риск для готовой продукции, так как новая форма субстанции (новый сольват) не исследована как оригинальная субстанция, которая прошла химические и биологические тесты, требуемые регуляторной системой при регистрации лекарственных средств. Таким образом, в ходе разработки технологии эффективного инновационного лекарственного препарата представляет интерес изучение влияния растворителей, применяемых в фармацевтической технологии, на физико-химические свойства Д и ДЭ.

**Целью работы** является изучение влияния различных органических растворителей, применяемых как в процессе очистки и выделения активной фармацевтической субстанции, так и в технологии ле-

картвенных форм, и температуры сушки раствора или суспензии Д и ДЭ на физико-химические свойства субстанций.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

- Дарунавир этанолат, Mylan Laboratories Limited, Индия, серия № 22128670.
- Дарунавир, Mylan Laboratories Limited, Индия, серия № 3342845.
- Дарунавир (стандартный образец), содержание дарунавир 99,9 %, MSN Pharmachem Private Limited, Индия, серия № DIWS1701.

Растворители: гептан, для ВЭЖХ (Baker, США) ( $T_{\text{кипения}} 98,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); дихлорметан, для ВЭЖХ (Fluka, США) ( $T_{\text{кипения}} 40,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); хлороформ, для ВЭЖХ (Macron, США) ( $T_{\text{кипения}} 61,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); этилацетат, для ВЭЖХ (Baker, США) ( $T_{\text{кипения}} 77,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); метанол, для ВЭЖХ (Baker, США) ( $T_{\text{кипения}} 64,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); этанол, для ВЭЖХ (Merck, Германия) ( $T_{\text{кипения}} 78,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); ацетон, для ВЭЖХ (Panreac, США) ( $T_{\text{кипения}} 56,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); тетрагидрофуран, для ВЭЖХ (Panreac, США) ( $T_{\text{кипения}} 66,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

**Подготовка образцов.** Навеску Д или ДЭ суспендировали на магнитной мешалке при скорости вращения 100 об/мин в течение 1 часа в одном из растворителей, указанных выше, и сушили в сушильном шкафу UN30 (Mettmert, Германия) при полном открытии форсунки в двух режимах:

- в течение 24 часов при температуре на  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  ниже температуры кипения растворителя;
- в течение 24 часов при температуре на  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  выше температуры плавления получаемых псевдополиморфов.

**Рентгеновскую порошковую дифрактометрию** высушенных образцов проводили с использованием автоматического порошкового дифрактометра Ultima IV (Rigaku, Япония) в соответствии с ОФС.1.2.1.1.0011.15 [7].

**Методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)** на приборе Q20P (TA Instruments, США) изучали термические свойства образцов. Измерения проводили в атмосфере воздуха при скорости нагрева  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ . Температура нагревания – до  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Методом инфракрасной (ИК) спектроскопии** изучали полученные кристаллические структуры. Регистрацию ИК-спектров проводили путем прижатия исследуемого образца прижимным устройством к кристаллу нарушения полного внутреннего отражения (НПВО), обеспечивая максимальный контакт поверхности образца с кристаллом.

Съемку спектров ИК проводили на программно-аппаратном комплексе на основе ИК-Фурье-спектрометра Vertex 70 (Bruker, США) с использованием приставки НПВО (кристалл ZnSe) при следующих условиях: разрешение –  $4\text{ см}^{-1}$ ; количество сканов фона/образца – 16.

Спектр фона регистрировался непосредственно перед каждым измерением. Регистрация и обработ-

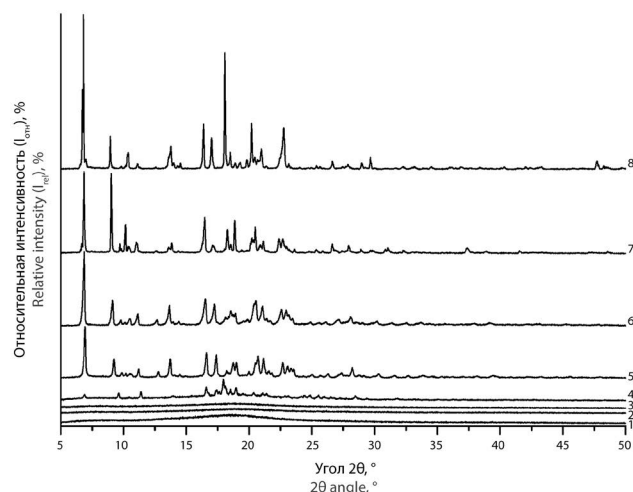
ка полученных спектров проводилась в программном обеспечении OPUS (ver. 7.0), Bruker, США.

Подлинность ДЭ и Д определяли методом ВЭЖХ согласно [8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Результаты изучения образцов методом рентгеновской порошковой дифрактометрии

На рисунке 1 представлены дифрактограммы образцов, полученных при внесении несольватированного Д в различные растворители и сушке в течение 24 часов при температуре на  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  ниже температуры кипения растворителя. В таблице 1 указаны основные рефлексy дифрактограмм.



**Рисунок 1.** Дифрактограммы образцов дарунавир, суспендированных в растворителях и высушенных при температуре на  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  ниже температуры кипения растворителя:

1 – гептан; 2 – дихлорметан; 3 – хлороформ; 4 – этилацетат; 5 – метанол; 6 – этанол; 7 – ацетон; 8 – тетрагидрофуран

**Figure 1.** Diffraction patterns of darunavir samples, suspended in solvents and dried at  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  less than solvent boiling point:

1 – heptane; 2 – dichloromethane; 3 – chloroform; 4 – ethyl acetate; 5 – methanol; 6 – ethanol; 7 – acetone; 8 – tetrahydrofuran

Рисунок 1 показывает: образование кристаллических сольватов наблюдается в случае растворителей, в молекуле которых присутствуют гидрофильные связи С—О (спирты: метанол, этанол; сложные эфиры: этилацетат; циклические эфиры: ТГФ) или С=О (кетоны: ацетон). Твердые препараты, полученные из гептана, дихлорметана и хлороформа остаются рентгеноаморфными, как и исходный Д. Кроме того, вид дифрактограмм (положение и мультиплетность линий, соотношение интенсивностей) позволяет предположить изоструктурность сольватов Д с метанолом, этанолом, ацетоном и ТГФ, в то время как сольват с этилацетатом обладает другой структурой.

Таблица 1. Основные рефлексы дифрактограмм (рисунок 1)

Table 1. Main reflexes of the diffraction patterns (figure 1)

4		5		6		7		8	
$2\theta, ^\circ$	$\frac{I_{\text{отн.}}}{I_{\text{rel.}}}, \%$	$2\theta, ^\circ$	$\frac{I_{\text{отн.}}}{I_{\text{rel.}}}, \%$	$2\theta, ^\circ$	$\frac{I_{\text{отн.}}}{I_{\text{rel.}}}, \%$	$2\theta, ^\circ$	$\frac{I_{\text{отн.}}}{I_{\text{rel.}}}, \%$	$2\theta, ^\circ$	$\frac{I_{\text{отн.}}}{I_{\text{rel.}}}, \%$
6,91	36	6,94	100	6,82	100	6,81	100	6,71	52
9,36	43	9,22	38	9,14	39	9,02	98	6,81	100
11,41	48	13,71	39	13,65	34	10,15	36	8,95	22
16,58	66	16,61	51	16,52	43	16,46	46	13,76	16
17,38	53	17,38	47	17,23	36	18,25	30	16,37	30
17,98	100	18,73	33	18,56	26	18,07	38	17,01	21
18,53	58	18,99	33	20,54	42	20,23	21	18,07	75
18,93	63	20,69	44	21,08	33	20,49	34	20,19	30
25,53	33	21,15	41	22,57	28	22,38	20	20,99	13
28,5	31	23,06	25	22,95	27	22,66	20	22,77	27

Дифрактограммы образцов Д и ДЭ после обработки указанными растворителями с последующей сушкой на 5 °С выше температуры плавления полученных псевдополиморфов были идентичными. Все полученные образцы демонстрируют аморфное состояние. Так, на рисунке 2 представлено аморфное гало образца ДЭ, суспендированного в этилацетате и высушенного в течение 24 часов при температуре на 5 °С выше температуры плавления получаемого псевдополиморфа.

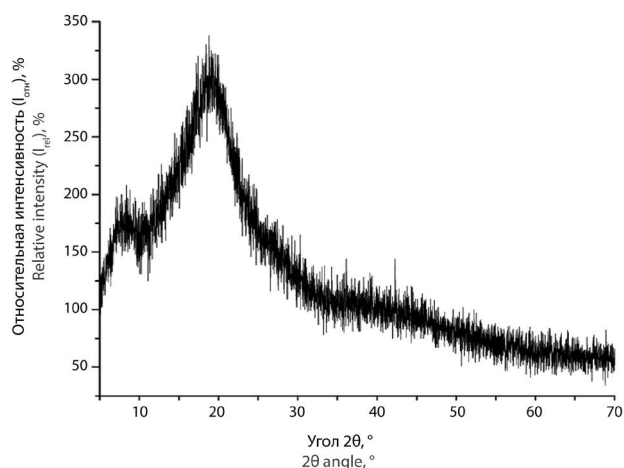


Рисунок 2. Аморфное гало на дифрактограмме образца дарунавир этанолат, высушенного при температуре на 5 °С выше температуры плавления получаемого псевдополиморфа

Figure 2. Amorphous halo at the diffraction pattern of darunavir ethanolate sample, dried at 5 °C above than resultant pseudopolymorph melting point

### Результаты изучения образцов методом ДСК

ДСК образцов, полученных с использованием таких растворителей, как ацетон, этилацетат, ТГФ, метанол, и высушенных при температуре на 5 °С ниже тем-

пературы кипения растворителя в течение 24 часов, не отличались для Д или ДЭ, демонстрировали термограмму с минимумом, отличным для каждого растворителя. Для ацетона этот минимум находился в интервале от 81 до 84 °С, для метанола – от 82 до 85 °С, для этилацетата – от 103 до 105 °С, для ТГФ – от 97 до 99 °С. На рисунке 3 приведены кривые ДСК для образца Д, обработанного различными растворителями и высушенного при температуре на 5 °С ниже температуры кипения растворителя. Для сравнения на рисунке 3 также приведена термограмма субстанции ДЭ.

ДСК образцов рентгеноаморфного дарунавир, полученных после обработки субстанций Д или ДЭ растворителями: дихлорметаном, хлороформом, геп-

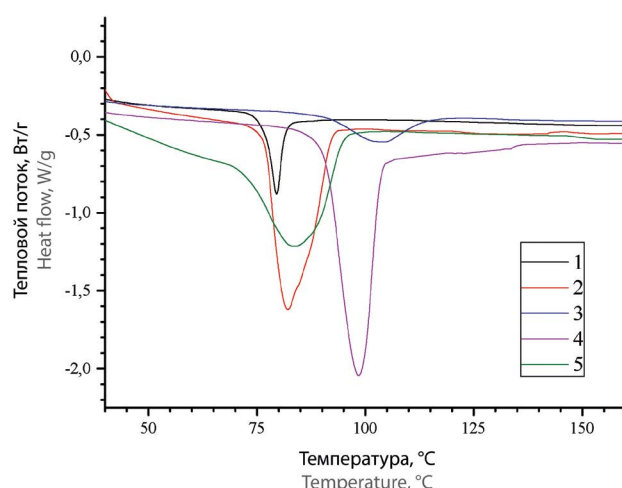


Рисунок 3. Термограмма ДСК субстанции дарунавир этанолат и образцов дарунавир, высушенных при температуре на 5 °С ниже температуры кипения растворителя:

1 – дарунавир этанолат; 2 – ацетон, 3 – этилацетат, 4 – тетрагидрофуран, 5 – метанол

Figure 3. DSC thermogram of darunavir ethanolate substance and darunavir samples, dried at 5 °C less than solvent boiling point:

1 – darunavir ethanolate; 2 – acetone, 3 – ethyl acetate, 4 – tetrahydrofuran, 5 – methanol

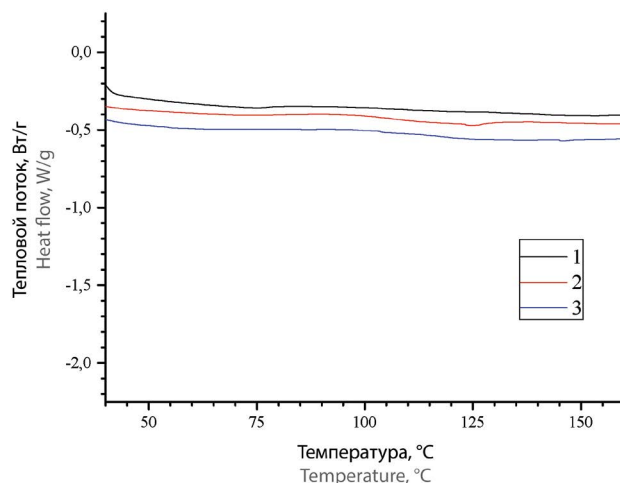


таном – с последующей сушкой при температуре на 5 °С ниже температуры кипения растворителя не отличались, имели идентичную термограмму без минимума. Пример такой термограммы приведен на рисунке 4.

Термограммы ДСК образцов рентгеноаморфного дарунавира, полученных после обработки субстанций Д или ДЭ каждым из исследуемых растворителей и высушенных в течение 24 часов при температуре на 5 °С выше температуры плавления получаемых псевдополиморфов, не отличались, имели идентичный характер без минимума. Это видно из данных рисунка 4, на котором в качестве примера приведена термограмма образца, полученного в результате обработки ДЭ ацетоном с последующей сушкой в течение 24 часов при температуре на 5 °С выше температуры плавления получаемого псевдополиморфа.

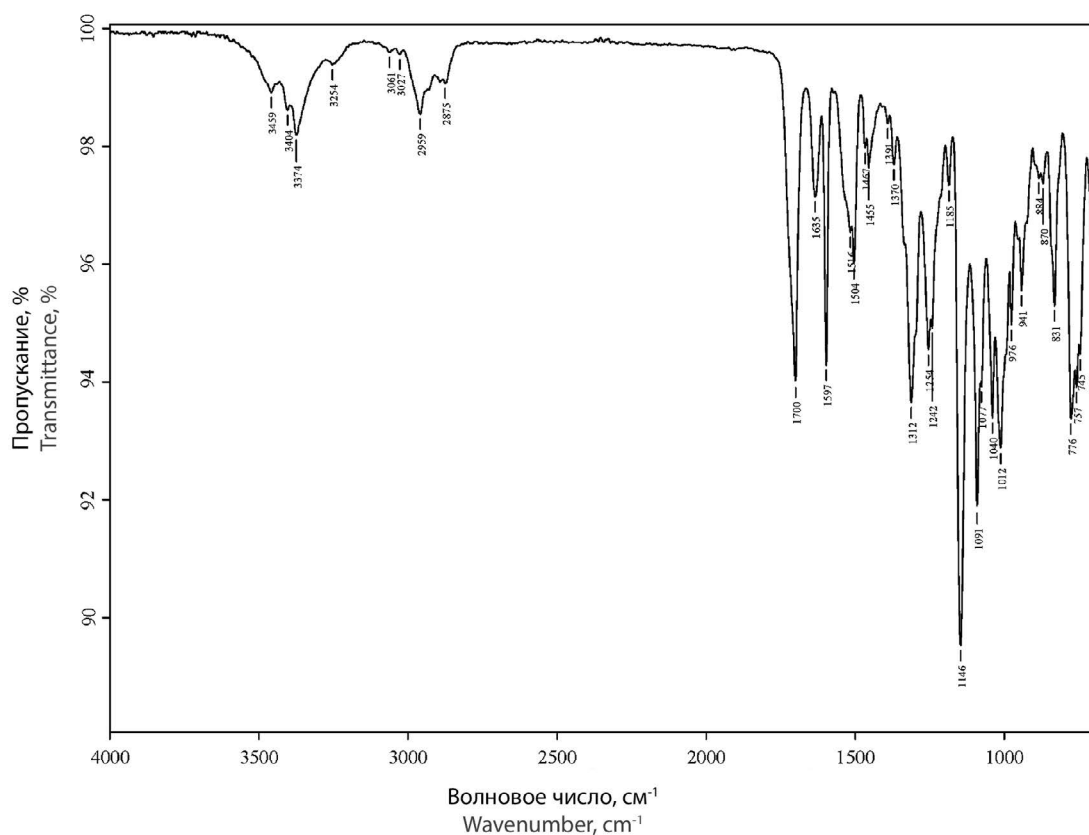
### Результаты изучения образцов методом ИК

Далее приведены ИК-спектры образца, полученного в результате суспендирования ДЭ в этилацетате с последующей сушкой при температуре на 5 °С ниже температуры кипения этилацетата (рисунок 5), и исходного ДЭ (рисунок 6). Так, наличие на рисунке 5 полосы поглощения 3374 см<sup>-1</sup> свидетельствует о наличии сольвата, отличного по структуре от исходного ДЭ.



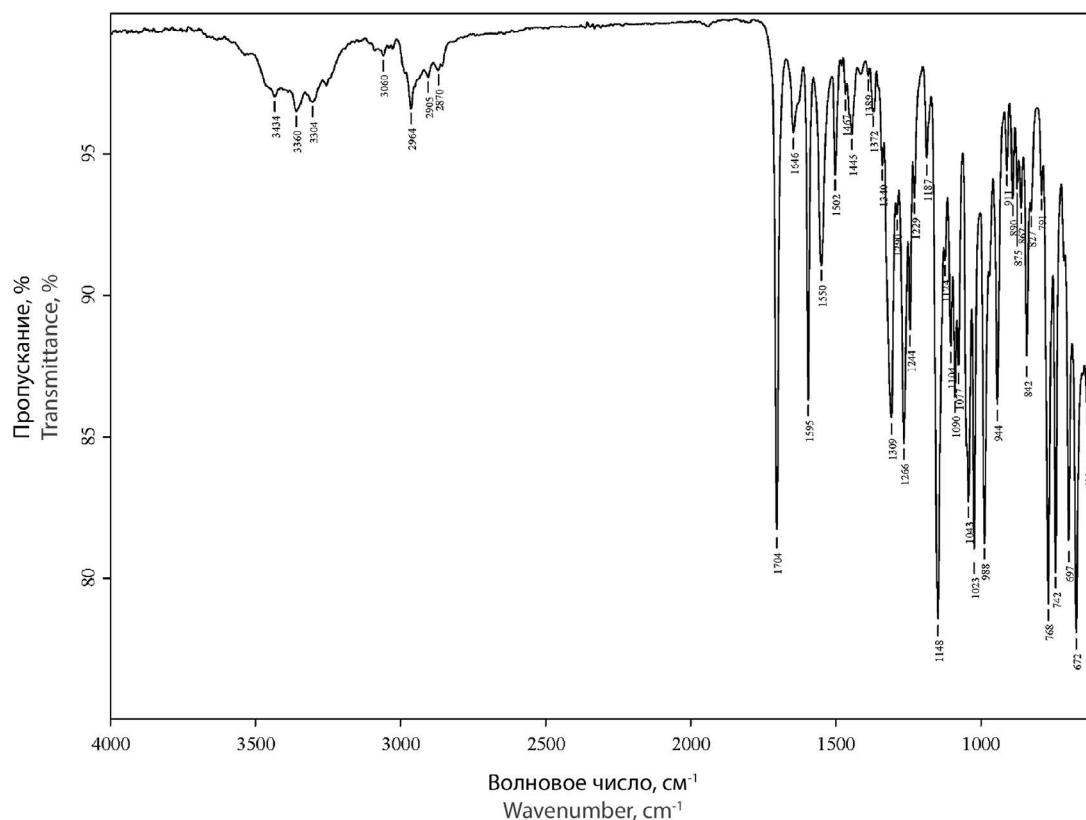
**Рисунок 4.** Термограмма ДСК субстанции дарунавир (1) и образцов дарунавира этанолата, высушенных в течение 24 часов при температуре на 5 °С ниже температуры кипения хлороформа (2) и при температуре на 5 °С выше температуры плавления получаемого псевдополиморфа (3)

**Figure 4.** DSC thermogram of darunavir substance (1) and darunavir ethanolate sample, dried for 24 hours at 5 °C below chloroform boiling point (2) and at 5 °C above than resultant pseudopolymorph boiling point (3)



**Рисунок 5.** ИК-спектр образца дарунавира этанолата, высушенного в течение 24 часов при температуре на 5 °С ниже температуры кипения этилацетата

**Figure 5.** IR spectrum of darunavir ethanolate sample, dried for 24 hours at 5 °C less than ethyl acetate boiling point

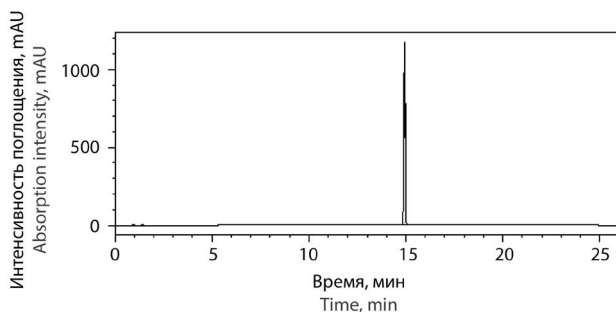


**Рисунок 6.** ИК-спектр дарунавир этанолат

**Figure 6.** IR spectrum darunavir ethanolate

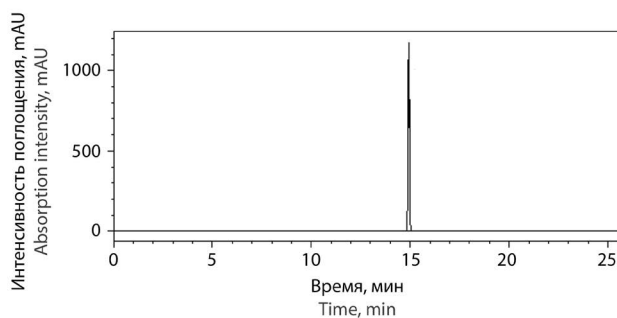
### Результаты изучения образцов методом ВЭЖХ

На рисунке 7 приведена хроматограмма образца, полученного в результате суспендирования ДЭ в этилацетате с последующей сушкой в течение 24 часов при температуре на 5 °С выше температуры плавления получаемого псевдополиморфа. На рисунке 8 изображена хроматограмма стандартного образца (СО) Д.



**Рисунок 7.** Хроматограмма образца дарунавир этанолат, высушенного в течение 24 часов при температуре на 5 °С выше температуры плавления получаемого псевдополиморфа

**Figure 7.** Chromatogram of darunavir ethanolate sample, dried for 24 hours at 5 °C above than resultant pseudopolymorph melting point



**Рисунок 8.** Хроматограмма СО дарунавир

**Figure 8.** Chromatogram of darunavir RS

Время выхода пиков составило 14,9 минут, на рисунке 7 и на рисунке 8 они эквивалентны. Хроматограммы всех испытуемых образцов, полученных в результате эксперимента, показали время выхода, эквивалентное времени выхода СО Д, оно составило 14,9 + 2 % RSD; типичная хроматограмма образца представлена на рисунке 7.

В результате проведенного эксперимента показано, что кристаллические структуры Д и ДЭ образуются после обработки субстанций этанолом, метанолом, ацетоном, ТГФ и этилацетатом с последующей сушкой ниже температуры кипения растворителя. Причем об-

разцы, обработанные ацетоном и метанолом, имеют эндотермический минимум в интервале температур от 81 до 85 °С, близкий температуре плавления Д. На основании этого можно предположить, что в результате такой технологической обработки происходит разрушение ближнего порядка структуры молекулы и в дальнейшем, возможно, происходит высвобождение растворителя.

В результате обработки субстанций Д и ДЭ растворителями, такими как дихлорметан, хлороформ, гептан, и сушки полученных суспензий ниже температуры кипения растворителя образуются твердые частицы, не обладающие кристаллической структурой без выраженной энергии между собой, что подтверждается кривыми ДСК, которые не имеют минимумов. Такие же структуры получены после обработки Д и ДЭ всеми используемыми в работе растворителями после сушки при температуре выше температуры плавления получаемых псевдополиморфов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод о том, что для получения лекарственного препарата, содержащего в качестве фармацевтической субстанции аморфный несольватированный Д, отличающийся более высокой растворимостью, возможно использование таких растворителей, как дихлорметан, хлороформ или гептан. В этом случае сушку полупродукта следует проводить при температуре ниже температуры кипения растворителя. При использовании этанола, метанола, ацетона, ТГФ сушка должна быть осуществлена при температуре выше температуры плавления получаемых псевдополиморфов.

Если для получения лекарственного препарата используется субстанция ДЭ, для ее обработки целесообразно использование только спирта этилового, температура сушки продукта не должна превышать 73,4 °С.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Золотов С. А., Демина Н. Б., Золотова А. С. Изучение физико-химических свойств субстанции дарунавир этанола. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2019;22(6):30–35. DOI: 10.29296/25877313-2019-06-05.
2. Thakkar R., Thakkar R., Pillai A., Ashour E. A., Repka M. A. Systematic screening of pharmaceutical polymers for hot melt extrusion processing: a comprehensive review. *International journal of pharmaceutics*. 2020;576:118989. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118989.
3. Ruela Correa J. C., D'Arcy D. M., dos Reis Serra C. H., Nunes Salgado H. R. Darunavir: A Critical Review of Its Properties, Use and Drug Interactions. *Pharmacology*. 2012;19:102–109. DOI: 10.1159/000339862.
4. Dahan A., Miller J. M., Amidon, G. L. Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs. *The AAPS journal*. 2009;11(4):740–746. DOI: 10.1208/s12248-009-9144-x.
5. Гойзман М. С., Зотова О. А., Камалова А. А., Попова А. О., Шоболов Д. Л., Корлюков А. А., Супоницкий К. Ю., Шимоновский Н. Л., Зайцев С. А., Дегтерев Е. В. К вопросу о патентовании дарунавир и его аналогов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(6):45–51. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-6-45-51.

6. ОФС.1.1.0017.15. Полиморфизм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. Доступно по: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php/>
7. ОФС.1.2.1.1.0011.15. Рентгеновская порошковая дифрактометрия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php/>
8. Reddy B. V., Jyothi G., Reddy B. S., Raman N. V., Reddy K. S., Rambabu C. Stability-indicating HPLC method for the determination of darunavir ethanolate. *Journal of Chromatographic Science*. 2013;51(5):471–476. DOI: 10.1093/chromsci/bms165.

## REFERENCES

1. Zolotov S. A., Demina N. B., Zolotova A. S. Study of darunavir ethanolate physicochemical properties. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2019;22(6):30–35. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877313-2019-06-05.
2. Thakkar R., Thakkar R., Pillai A., Ashour E. A., Repka M. A. Systematic screening of pharmaceutical polymers for hot melt extrusion processing: a comprehensive review. *International journal of pharmaceutics*. 2020;576:118989. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118989.
3. Ruela Correa J. C., D'Arcy D. M., dos Reis Serra C. H., Nunes Salgado H. R. Darunavir: A Critical Review of Its Properties, Use and Drug Interactions. *Pharmacology*. 2012;19:102–109. DOI: 10.1159/000339862.
4. Dahan A., Miller J. M., Amidon, G. L. Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs. *The AAPS journal*. 2009;11(4):740–746. DOI: 10.1208/s12248-009-9144-x.
5. Goizman M. S., Zotova O. A., Kamalova A. A., Popova A. O., Shobolov D. L., Korlyukov A. A., Suponitskii K. Y., Shimanovskii N. L., Zaitsev S. A., Degterev E. V. Issues related to patent protection of darunavir and its analogs. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2016;50(6):45–51. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-6-45-51.
6. *Obshchaya farmakopeynaya stat'ya 1.1.0017.15. Polimorfizm* [General monograph 1.1.0017.15 Polymorphism]. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14<sup>th</sup> ed. Moscow, 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php/> (In Russ.).
7. *Obshchaya farmakopeynaya stat'ya 1.2.1.1.0011.15. Rentgenovskaya poroshkovaya difraktometriya* [General monograph 1.2.1.1.0011.15. X-ray powder diffraction]. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14<sup>th</sup> ed. Moscow, 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php/> (In Russ.).
8. Reddy B. V., Jyothi G., Reddy B. S., Raman N. V., Reddy K. S., Rambabu C. Stability-indicating HPLC method for the determination of darunavir ethanolate. *Journal of Chromatographic Science*. 2013;51(5):471–476. DOI: 10.1093/chromsci/bms165.