

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-28-35>
УДК 615.011.4



Оригинальная статья / Research article

Изучение физико-химических свойств субстанции этравирин

С. А. Золотов¹, Е. С. Пономарев^{1*}, И. А. Даин¹, Н. Б. Демина², 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>; Е. С. Пономарев – <https://orcid.org/0000-0003-2538-5544>; 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>.

Статья поступила: 23.04.2021 Статья принята в печать: 07.09.2021 Статья опубликована: 25.11.2021

Резюме

Введение. «Этравирин» является одним из востребованных антиретровирусных препаратов, однако его физико-химические свойства недостаточно описаны в научных публикациях. Подробная информация о свойствах субстанции необходима как для организации синтеза, так и для обоснования лекарственной формы и технологии ее получения, а также для выявления узких мест и критических параметров, влияющих на качество готового продукта.

Цель. Изучение физико-химических свойств этравирин для моделирования дизайна исследований по созданию инновационной лекарственной формы.

Материалы и методы. Этравирин (MSN Life Sciences Pvt. Ltd., Hetero Labs Ltd.). Температуру плавления определяли капиллярным методом. Образцы этравирин изучали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), рентгеновской порошковой дифрактометрии, ИК- и ЯМР-спектроскопии. Размер частиц определяли с помощью лазерной дифракции света. Форму и размер кристаллов определяли с применением просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Концентрацию этравирин в водных средах определяли с использованием метода ВЭЖХ при помощи флуориметрического детектора. Концентрацию этравирин в органических растворителях определяли спектрофотометрически.

Результаты и обсуждение. При помощи рентгеновской порошковой дифрактометрии и спектрометрии в ИК-области установлено, что исследованные субстанции представляют собой одну и ту же полиморфную модификацию. Температура плавления этравирин находится в диапазоне от 259 до 263 °С. Плавление сопровождается разложением. Субстанция практически нерастворима в водных средах при значениях pH в диапазоне от 1,2 до 6,8, растворима в некоторых органических растворителях, легко растворима в диметилсульфоксиде, тетрагидрофуране, N,N-диметилформамиде и N,N-диметилацетамиде. Коэффициент распределения в системе растворителей «октанол-1/ фосфатный буферный раствор pH 6,8» составил 5,22. Экспериментально показано, что субстанция этравирин – липофильная. Было установлено, что этравирин является высококристаллическим веществом и представляет собой кристаллы, имеющие форму вытянутых игольчатых призм.

Заключение. Этравирин – липофильная, практически нерастворимая в водных растворах, растворимая в ряде органических растворителей субстанция. Изученные субстанции оказались одной полиморфной модификацией. Так как плавление субстанции сопровождается разложением, следует избегать процессов технологической обработки при высоких температурах.

Ключевые слова: этравирин, растворимость, температура плавления, просвечивающая электронная микроскопия, лазерная дифракция света, рентгеновская порошковая дифрактометрия, ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия

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

Вклад авторов. С. А. Золотов, Е. С. Пономарев, И. А. Даин и Н. Б. Демина придумали и разработали эксперимент. Авторы Е. С. Пономарев и И. А. Даин провели исследование растворимости, определили температуру плавления, а также исследовали образцы с использованием рентгеновской порошковой дифрактометрии. А. С. Золотова провела исследования методами ДСК и ПЭМ. И. А. Даин и С. А. Золотов провели исследования методом лазерной дифракции света. С. А. Золотов провел исследование методом ИК-спектроскопии. С. А. Золотов и А. С. Золотова провели исследование методом ЯМР-спектроскопии. Авторы 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., Пономарев Е. С., Даин И. А., Демина Н. Б., Золотова А. С. Изучение физико-химических свойств субстанции этравирин. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):28–35. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-28-35>

Study of the Physicochemical Properties of the Etravirine Substance

Sergey A. Zolotov¹, Evgenii S. Ponomarev^{1*}, Igor A. Dain¹, Natalia B. Demina², 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: Sergey A. Zolotov. E-mail: eugene.s.ponomarev@gmail.com

ORCID: Sergey A. Zolotov – <https://orcid.org/0000-0002-1852-7615>; Evgenii S. Ponomarev – <https://orcid.org/0000-0003-2538-5544>; 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>.

Received: 23.04.2021 Revised: 07.09.2021 Published: 25.11.2021

Abstract

Introduction. Etravirine, being one of the most popular antiretroviral drugs, doesn't have its physicochemical properties sufficiently described in scientific publications. Detailed information on the substance properties is necessary both for organizing the synthesis and for justifying the dosage form and technology for its production, as well as for identifying bottlenecks and critical parameters that affect the quality of the finished product.

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

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

Aim. Study the etravirine physicochemical properties to model the design of studies to create an innovative dosage form

Materials and methods. Etravirine (MSN Life Sciences Pvt. Ltd., Hetero Labs Ltd.). The melting point was determined by the capillary method. Etravirine samples were studied via differential scanning calorimetry (DSC), X-ray powder diffractometry, IR and NMR spectroscopy. Particle size was determined using laser diffraction analysis. The shape and size of the crystals were determined with the help of transmission electron microscopy (TEM). The concentration of etravirine in aqueous media was determined using the HPLC method with a fluorescence detector. The concentration of etravirine in organic solvents was determined spectrophotometrically.

Results and discussion. The X-ray powder diffractometry and IR spectroscopy helped to determine the fact that the studied substances represent the same polymorphic modification. The melting point of etravirine ranges from 259 to 263 °C. Melting is accompanied by decomposition. The substance is practically insoluble in aqueous media at pH values in the range from 1.2 to 6.8, soluble in some organic solvents, readily soluble in dimethyl sulfoxide, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethylacetamide. The distribution coefficient in the "1-octanol/phosphate buffer solution pH 6.8" solvent system was 5.22. The experiment showed that the etravirine substance is lipophilic. Etravirine is found to be a highly crystalline substance and represents needle-shape prismatic crystals.

Conclusion. Etravirine is a lipophilic substance, practically insoluble in aqueous solutions, soluble in a number of organic solvents. The studied substances turned out to be the same polymorphic modification. Since the melting of the substance is accompanied by decomposition, high temperatures processes should be avoided.

Keywords: etravirine, solubility, melting point, transmission electron microscopy, laser diffraction analysis, X-ray powder diffractometry, IR spectroscopy, NMR spectroscopy

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, Evgenii S. Ponomarev, Igor A. Dain and Natalia B. Demina – conceptualization, methodology. Evgenii S. Ponomarev and Igor A. Dain – solubility and melting point determination, X-ray diffraction investigation. Anna S. Zolotova – DSC and TEM investigation. Igor A. Dain and Sergey A. Zolotov – laser diffraction analysis. Sergey A. Zolotov – IR spectroscopy investigation. Anna S. Zolotova and Sergey A. Zolotov – NMR spectroscopy investigation. 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., Ponomarev E. S., Dain I. A., Demina N. B., Zolotova A. S. Study of the physicochemical properties of the etravirine substance. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-28-35>

ВВЕДЕНИЕ

Одним из востребованных препаратов в терапии ВИЧ является «Этравирин» – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) второго поколения вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1).

Этравирин относится к IV классу биофармацевтической классификационной системы (БКС) [1–2]. Субстанция практически нерастворима в водных средах и характеризуется низкой проницаемостью. Для повышения биодоступности этравирина применяют твердые дисперсии на основе водорастворимого полимера [1, 3–4], препарат продается под торговым названием Интеленс®, таблетки 25 мг, 100 мг, 200 мг. В ходе получения твердых дисперсий применяются различные технологические процессы, способные повлиять на свойства препарата, такие как, например, экструзия горячего расплава [5], растворение в различных растворителях [6], которые могут негативно повлиять на качество готовой продукции. Поэтому для фармацевтической разработки крайне важно подробное изучение физико-химических свойств активных субстанций, таких как липофильность, температура плавления, растворимость в водных средах и органических растворителях [7, 8], константа диссоциации, влияние на эту характеристику вспомогательных веществ [9, 10] и другие.

«Этравирин» является одним из востребованных антиретровирусных препаратов. Одной из важных характеристик активных субстанций, связанных с адсорбцией и рекомендуемых для определения на предварительных этапах фармацевтической разработки, является константа диссоциации pK_a [11–13]. В работе [14] сообщалось о значении $pK_a = 3,75$ для этравирина, ее значение соответствует слабой кислоте, следовательно молекула находится в неионизированном состоянии при низких значениях pH, что увеличивает ее проницаемость [15], предпочтительным местом всасывания будет являться желудок. В литературе сообщается [1, 6, 16] о том, что для этравирина характерны полиморфные модификации и сольватоморфизм (псевдополиморфизм). Различные модификации молекулы субстанции могут обладать различной эффективностью, поэтому необходимо знание структуры используемой субстанции. Чтобы охарактеризовать различные полиморфные формы вещества используются рентгеновская порошковая дифрактометрия, дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ). Полученные сведения о физико-химических свойствах фармацевтических субстанций необходимы как для организации синтеза, так и для обоснования лекарственной формы и технологии ее получения, а также для выявления узких мест и кри-

тических параметров, влияющих на качество готового продукта [9, 17]. Несмотря на высокую актуальность этравирина, его физико-химические свойства недостаточно описаны в научных публикациях.

Целью работы являлось изучение физико-химических свойств этравирина для моделирования дизайна исследований по созданию инновационной лекарственной формы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили:

- этравирин, MSN Life Sciences Private Limited (Индия), серия № EV0101118;
- этравирин, Hetero Labs Limited (Индия), серия № EA0101214.

Растворители: N,N-диметилформамид, для ВЭЖХ (Avantor®, США); диметилсульфоксид, для ВЭЖХ (PanReac, Испания); N,N-диметилацетамид, для ВЭЖХ (JK Chemical, Индия); тетрагидрофуран (ТГФ), для ВЭЖХ (PanReac, Испания); ПЭГ-400, соответствует USP/EP (Croda Inc., Великобритания); 2-бутанол для ВЭЖХ (Acros Organics, США); ацетон, для ВЭЖХ (PanReac, Испания); 1-метокси-2-пропанол, для ВЭЖХ (Sigma-Aldrich, США); этилацетат, для ВЭЖХ (Baker, США); дихлорметан, для ВЭЖХ (Fluka, США); ацетонитрил, для ВЭЖХ (ООО «ТД «ХИММЕД», Россия); диэтиловый эфир, для ВЭЖХ (ОАО «Медхимпром», Россия); метиловый спирт, для ВЭЖХ (Baker, США); этиловый спирт, для ВЭЖХ (Merck, Германия); пропиленгликоль, для ВЭЖХ (АО «ВЕКТОН», Россия); 4-метил-2-пентанон, для ВЭЖХ (Sigma-Aldrich, США); 1-октанол, для ВЭЖХ (PanReac, Испания); изопропиловый спирт, для ВЭЖХ (АО «ВЕКТОН», Россия); толуол, для ВЭЖХ (ООО «ТД «ХИММЕД», Россия).

В работе использовали буферные растворы и растворы кислот, приготовленные в соответствии с ГФ XIV.

Температуру плавления определяли капиллярным методом в соответствии с ОФС.1.2.1.0011.15, в качестве жидкости для бани выступал раствор K_2SO_4 в концентрированной H_2SO_4 (3:7 по массе).

Термические свойства образцов этравирина изучали методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на приборе Q20P (TA Instruments, США). Измерения проводили в атмосфере воздуха при скорости нагрева 10 °С/мин. Температура нагревания – до 300 °С. Подготовка пробы: точную навеску этравирина $10,0 \pm 0,1$ мг помещали в платиновый тигель, закрывали крышкой без отверстия и прессовали. Второй тигель оставался пустым.

Растворимость оценивали по концентрации насыщенного раствора, который получали растворением избытка субстанции в растворителе при 20 °С, в течение 24 ч при перемешивании на магнитной мешалке MR Hei-Тес (Heidolph, Германия) при скорости перемешивания 100 об/мин. Пробу пропускали через тефлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм. Концентрацию этравирина в органических растворителях определяли спектрофотометрически согласно

ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».

Концентрацию этравирина в водных растворах определяли методом ВЭЖХ. Используемая система ВЭЖХ состояла из ВЭЖХ-насоса LC-30AD (Shimadzu Corporation, Япония), автосамплера SIL-30AC (Shimadzu Corporation, Япония) и флуориметрического детектора Prominence RF-20A (Shimadzu Corporation, Япония). Разделение осуществляли с помощью колонки ACQUITY UPLC® BEH C18 (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм, Waters, США). Система ВЭЖХ работала при 50 °С с подвижной фазой, состоящей из H_3PO_4 , воды и ацетонитрила в объемном соотношении 0,7:139,3:260. Объем вводимой пробы составил 10 мкл, скорость потока – 0,1 мл/мин. Детектирование проводили при $\lambda(ех) = 305$ нм, $\lambda(ем) = 405$ нм, время хроматографирования составляло 9 мин, время удерживания этравирина – 5,5 мин.

Стандартный раствор. Около 10 мг образца этравирина помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 50 мл ацетонитрила и обрабатывали на ультразвуковой бане в течение 20 минут или до полного растворения, охлаждали до комнатной температуры и доводили объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивали. Полученный раствор разбавляли подвижной фазой до концентрации этравирина 10 нг/мл.

При определении коэффициентов распределения в микропробирки вносили по 3 мл насыщенного раствора этравирина в октанол-1, добавляли по 3 мл насыщенного раствора этравирина в среде буферных растворов, имеющих рН 1,2, 4,5 и 6,8. Пробирки перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин при скорости 300 колебаний в минуту на смесителе «Вортекс», после чего пробы центрифугировали в течение 20 мин при скорости 13 000 об/мин.

Для исследования с помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) образцы в виде порошка наносили на двустороннюю проводящую углеродную ленту (SPI Supplies, США), прикрепленную к алюминиевому столу. Затем образцы были покрыты золотом (толщина слоя 5 нм) с использованием SPI-MODULE Sputter Coater (SPI Supplies, США). Анализ образцов проводили на двухлучевом растровом электронном микроскопе Quanta 200 3D (FEI Company, США) в режиме высокого вакуума с ускоряющим напряжением, равным 10 кВ.

Размер частиц этравирина определяли согласно ОФС.1.2.1.0008.15 «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света» на анализаторе с сухим модулем Microtrac (США).

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 «Рентгеновская порошковая дифрактометрия».

ИК-спектры получали с помощью ИК-Фурье спектрометра VERTEX 70 (Bruker, США). ИК-спектры регистрировали без дополнительной пробоподготовки при помощи приставки нарушения полного внутреннего

отражения (НПВО) Pike MIRacle (однократное отражение) с кристаллом алмаз/ZnSe.

ЯМР-спектр получали на ЯМР-спектрометре Avance III NanoBay (Bruker, США) при частоте 300 МГц на ядрах ^1H . Образцы растворяли в ДМСО- d_6 , спектры регистрировали с использованием стандартных методик Bruker в режиме термостабилизации при 25 °С.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этравирин представляет собой порошок белого цвета. В спецификации производителя MSN Life Sciences Private Limited внешний вид субстанции описан как порошок от белого до желтовато-коричневого цвета, исследуемая в настоящей работе субстанция была желтовато-коричневой. В спецификации производителя Hetero Labs Limited – как порошок белого или почти белого цвета. Порошок этравирин на Hetero Labs Limited представлял собой частицы почти белого цвета в соответствии с описанием в спецификации [1]. Формула этравирин приведена на рисунке 1.

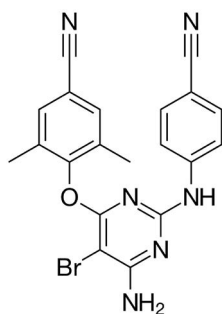


Рисунок 1. Структурная формула молекулы этравирин

Figure 1. Etravirine molecule chemical structure

Рентгеновская порошковая дифрактометрия. На рисунке 2 представлены результаты, полученные с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии. Из полученных результатов можно сделать вывод, что изученные субстанции представляют собой одинаковую полиморфную модификацию, так как наблюдаются пики при углах 8,8°, 9,1°, 13,0°, 19,4°, 19,6°, 23,6°, 26,5°, 26,8°, 28,5°. Исходя из данных [16], можно сделать вывод, что изученные субстанции относятся к форме I. Эта форма является высококристаллическим веществом, для повышения растворимости которой целесообразно применение соответствующей технологической обработки, например микронизации или получения твердой дисперсии.

Температура плавления. Установлено, что температура плавления этравирин находится в диапазоне 259–263 °С, плавление сопровождается разложением. Результаты ДСК (рисунок 3) подтвердили эти

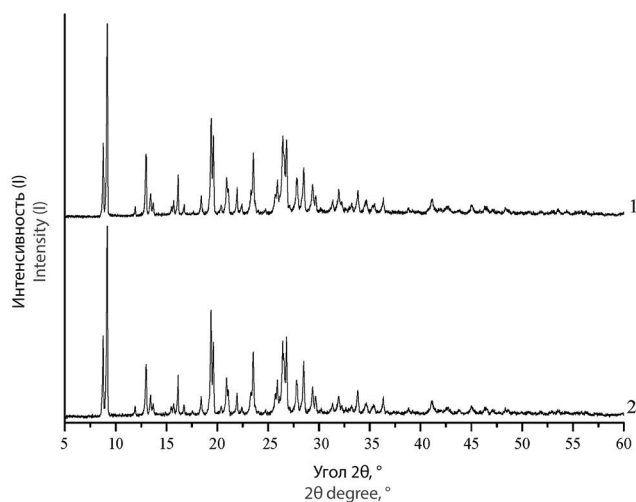


Рисунок 2. Дифрактограмма этравирин.

1 – субстанция MSN Life Sciences Private Limited; 2 – субстанция Hetero Labs Limited

Figure 2. Etravirine diffraction pattern.

1 – MSN Life Sciences Private Limited substance; 2 – Hetero Labs Limited substance

данные, температура начала процесса эндотермического перехода – 260,8 °С, минимум эндотермического пика наблюдается при температуре 262,5 °С. Затем наблюдался еще один пик, соответствующий разложению: температура начала – 268,5 °С, максимум наблюдается при температуре 273,2 °С.

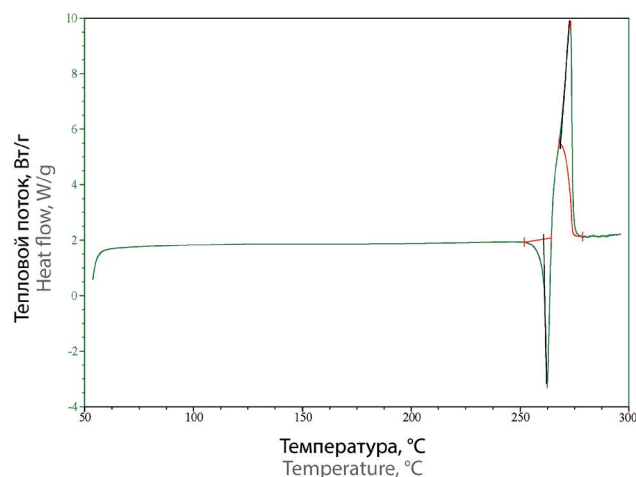


Рисунок 3. Термограмма ДСК субстанции этравирин

Figure 3. Etravirine substance diffraction pattern

Следовательно, при переработке субстанции возможно использование технологических процессов, протекающих при температуре до 250 °С.

Растворимость. В таблице 1 представлены усредненные результаты изучения растворимости субстанции этравирин в водных средах с различным pH, полученные по трем повторностям эксперимента.

Таблица 1. Растворимость этравирин в водных средах с pH от 1,2 до 6,8 (относительное стандартное отклонение не превышает 3 %)

Table 1. Etravirine solubility in aqueous media with pH from 1.2 to 6.8 (RSD no more than 3 %)

| Растворитель Solvent | Растворимость г на 100 мл раствора Solubility g per 100 ml of solution | pH раствора pH of solution | Интерпретация растворимости по ГФ РФ Interpretation of solubility according to the Russian State Pharmacopoeia |
|---|---|-------------------------------|---|
| 0,06 М HCl | $8,5 \cdot 10^{-8}$ | 1,2 | практически нерастворим practically insoluble |
| Ацетатный буферный раствор (1,0 М NH ₄ (CH ₃ COO), 1,2 М CH ₃ COOH) Acetate buffer solution (1,0 М NH ₄ (CH ₃ COO), 1,2 М CH ₃ COOH) | $12,6 \cdot 10^{-8}$ | 4,5 | практически нерастворим practically insoluble |
| Фосфатный буферный раствор (0,39 М Na ₂ HPO ₄ , 0,02 М C ₆ H ₈ O ₇) Phosphate buffer solution (0,39 М Na ₂ HPO ₄ , 0,02 М C ₆ H ₈ O ₇) | $24,7 \cdot 10^{-8}$ | 6,8 | практически нерастворим practically insoluble |

Доказано, что в водных средах с физиологическим значением pH этравирин практически нерастворим. Растворимость – важная характеристика фармацевтической субстанции, которая [7–8] напрямую связана с биодоступностью и коррелируется с данными по всасываемости для субстанций, относящихся к II и IV классу БКС. Полученные результаты показывают необходимость улучшения растворимости этравирин для получения эффективного лекарственного препарата.

Усредненные результаты (получены по трем повторностям) растворимости этравирин в органических растворителях указаны в таблице 2.

Таблица 2. Растворимость этравирин в органических растворителях (относительное стандартное отклонение не превышает 3 %)

Table 2. Etravirine solubility in organic solvents (RSD no more than 3 %)

| Растворитель Solvent | Растворимость г на 100 мл раствора Solubility g per 100 ml of solution | Интерпретация растворимости по ГФ РФ Interpretation of solubility according to the Russian State Pharmacopoeia |
|--|---|--|
| N,N-диметилформамид Dimethylformamide | 42,233 | легко растворим readily soluble |
| Диметилсульфоксид Dimethyl sulfoxide | 37,449 | легко растворим readily soluble |
| N,N-диметилацетамид Dimethylacetamide | 31,435 | легко растворим readily soluble |
| ТГФ THF | 24,148 | легко растворим readily soluble |
| ПЭГ-400 PEG-400 | 7,548 | растворим soluble |

| Растворитель Solvent | Растворимость г на 100 мл раствора Solubility g per 100 ml of solution | Интерпретация растворимости по ГФ РФ Interpretation of solubility according to the Russian State Pharmacopoeia |
|--|---|--|
| 2-Бутанон 2-Butanone | 3,224 | умеренно растворим sparingly soluble |
| Ацетон Acetone | 2,592 | умеренно растворим sparingly soluble |
| 1-Метокси-2-пропанол 1-methoxy-2-propanol | 2,040 | умеренно растворим sparingly soluble |
| Этилацетат Ethyl acetate | 1,067 | умеренно растворим sparingly soluble |
| Дихлорметан Dichloromethane | 0,603 | мало растворим slightly soluble |
| Ацетонитрил Acetonitrile | 0,313 | мало растворим slightly soluble |
| Диэтиловый эфир Diethyl ether | 0,188 | мало растворим slightly soluble |
| Метилловый спирт Methanol | 0,186 | мало растворим slightly soluble |
| Этиловый спирт Ethanol | 0,119 | мало растворим slightly soluble |
| Пропиленгликоль Propylene glycol | 0,092 | очень мало растворим very slightly soluble |
| 4-Метил-2-пентанон 4-Methyl-2-pentanone | 0,090 | очень мало растворим very slightly soluble |
| 1-Октанол 1-Octanol | 0,041 | очень мало растворим very slightly soluble |
| Изопропиловый спирт Isopropyl alcohol | 0,035 | очень мало растворим very slightly soluble |
| Толуол Toluene | 0,022 | очень мало растворим very slightly soluble |

Данные, приведенные в таблице 2, показывают, что этраvirин обладает различной растворимостью в органических растворителях. Так, субстанция очень мало растворима в изопропиловом спирте и пропиленгликоле, мало растворима в часто используемом в фармацевтической технологии этиловом спирте. В то же время в большинстве полярных апротонных органических растворителей обе субстанции этраvirина легко растворимы.

Липофильность фармацевтической субстанции имеет принципиальное значение, так как во многом определяет поведение молекулы в организме, его абсорбцию и фармакокинетику.

Результаты определения коэффициента распределения $\log P$ этраvirина, установленные в системах «1-октанол/водный буферный раствор», представлены в таблице 3.

Таблица 3. Коэффициент распределения $\log P$ этраvirина в системе растворителей «1-октанол/водный буферный раствор»

Table 3. Etravirine partition coefficient $\log P$ of a «1-octanol/buffer solution» solvent system

| Водный раствор в системе растворителей Aqueous solution in a solvent system | $\log P$ | pH раствора Solution pH |
|--|----------|----------------------------|
| 0,06 М HCl | 5,68 | 1,2 |
| Ацетатный буферный раствор (1,0 М NH ₄ (CH ₃ COO), 1,2 М CH ₃ COOH) Acetate buffer (1,0 М NH ₄ (CH ₃ COO), 1,2 М CH ₃ COOH) | 5,51 | 4,5 |
| Фосфатный буферный раствор (0,39 М Na ₂ HPO ₄ , 0,02 М C ₆ H ₈ O ₇) Phosphate buffer (0,39 М Na ₂ HPO ₄ , 0,02 М C ₆ H ₈ O ₇) | 5,22 | 6,8 |

Этраvirин проявляет ярко выраженные липофильные свойства ($\log P > 5$) в интервале pH от 1,2 до 6,8.

Форма и размер частиц. Исследование с помощью ПЭМ показало, что частицы представляют собой игольчатые кристаллы призматической формы для обеих исследованных субстанций (рисунок 4).



Рисунок 4. Микрофотография образца этраvirина.

1 – субстанция MSN Life Sciences Private Limited; 2 – субстанция Hetero Labs Limited

Figure 4. Etravirine sample micrograph.

1 – MSN Life Sciences Private Limited substance; 2 – Hetero Labs Limited substance

В таблице 4 представлены данные распределения частиц этраvirина по размеру.

Таблица 4. Распределение частиц этраvirина по размеру

Table 4. Etravirine particles size distribution

| Производитель субстанции Substance manufacturer | d10, мкм d10, μm | d50, мкм d50, μm | d90, мкм d90, μm |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| MSN Life Sciences Private Limited substance | 11,5 | 37,4 | 108 |
| Hetero Labs Limited | 1,06 | 3,02 | 10,4 |

Исходя из того, что 90 % частиц (d90) представлены кристаллами, имеющими форму вытянутых игольчатых призм длиной менее 108 мкм (субстанция MSN Life Sciences Private Limited) и менее 10,4 мкм (субстанция Hetero Labs Limited), этраvirин обладает плохой сыпучестью, что согласуется с материалами работ [18–19]. Плохая сыпучесть может затруднять многие технологические процессы переработки порошков: таблетирование, растворение, смешивание и др., что необходимо учитывать при разработке технологических схем.

Спектрометрия в ИК-области. На инфракрасном спектре этраvirина (рисунок 5) были получены следующие пики: валентные колебания N-H: 3481,8, 3377,5, 3344,8; валентные колебания CN: 2221,7; деформационные и скелетные колебания, область «отпечатков пальцев»: 1616,3, 1588,8, 1569,3, 1519,9, 1504,4, 1451,7, 1398,1, 1364,5, 1304,4, 1241,7, 1197,4, 1172,1, 1136,3, 1057,0, 1001,7, 882,1, 871,3, 829,6, 767,7 см⁻¹. Данные значения также соотносятся с описанными в [16] для формы I.

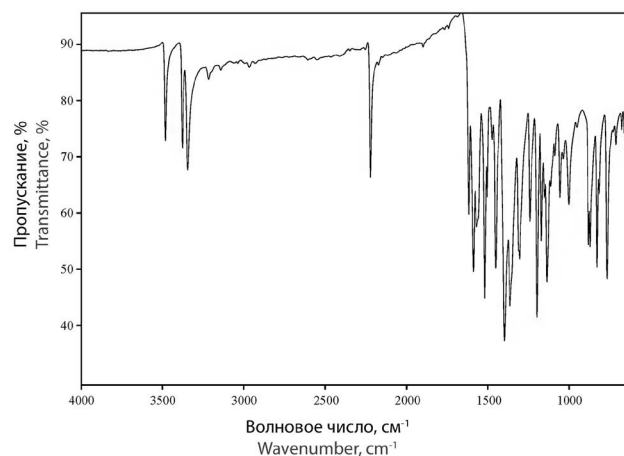


Рисунок 5. ИК-спектр этраvirина

Figure 5. Etravirine IR spectrum

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): $\delta = 9,57$ (s, 1H; протон вторичного амина); 7,74 (s, 2H; ароматические протоны); 7,55 (d-d, 4H; ароматические протоны); 7,11 (2H; протоны первичного амина); 2,12 (s, 6H; метильные протоны).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этравирин – липофильная, практически нерастворимая в водных растворах, растворимая в ряде органических растворителей субстанция, обладающая слабокислотными свойствами. Рентгеновская порошковая дифрактометрия показала, что исследованные субстанции (MSN Life Sciences Private Limited и Hetero Labs Limited) являются одной и той же полиморфной модификацией, характеризующейся пиками при углах 8,8°, 9,1°, 13,0°, 19,4°, 19,6°, 23,6°, 26,5°, 26,8°, 28,5°, что также было подтверждено спектрометрией в ИК-области. Субстанции представляют собой кристаллы призматической формы и обладают плохой сыпучестью. Частицы субстанции Hetero Labs Limited обладают меньшим размером (d₉₀): 10,4 мкм, в сравнении с частицами субстанции MSN Life Sciences Private Limited (d₉₀): 108 мкм. Температура плавления этравирин находится в диапазоне 259–263 °С, плавление сопровождается разложением, что исключает технологическую обработку при температурах выше 250 °С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report for Intellence. London: European Medicines Agency; 2008. 52 p.
2. Havens J.P., Podany A.T., Scarsi K.K., Fletcher C.V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine: an updated review. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59(2):137–154. DOI: 10.1007/s40262-019-00830-9.
3. Kiekens F. R. I., Voorspoels J. F. M., Baert L. E. C., inventors; Janssen Sciences Ireland UC, assignee. Process for preparing spray dried formulations of 4-[[6-amino-5-bromo-2-[[4-(cyanophenyl)amino]-4-pyrimidinyl]oxy]-3,5-dimethylbenzotrile. United States patent US9603803B2. 2017 Mar 16.
4. Tran P., Pyo Y.-C., Kim D.-H., Lee S.-E., Kim J.-K., Park J.-S. Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.
5. Huang S., O'Donnell K. P., de Vaux S. M. D., O'Brien J., Stutzman J., Williams R. O. Processing thermally labile drugs by hot-melt extrusion: The lesson with gliclazide. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017;119:56–67. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.05.014.
6. Rajput L., Sanphui P., Desiraju G. R. New solid forms of the anti-HIV drug etravirine: salts, cocrystals, and solubility. *Crystal Growth & Design*. 2013;13(8):3681–3690. DOI: 10.1021/cg4007058.
7. Bhatt-Mehta V., Hammoud H., Amidon G. L. A proposed pediatric biopharmaceutical classification system for medications for chronic diseases in children. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;152:105437. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105437.
8. Nyamba I., Lechanteur A., Semdé R., Evrard B. Physical formulation approaches for improving aqueous solubility and bioavailability of ellagic acid: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021;159:198–210. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.11.004.
9. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. Step 5. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf. Accessed: 19.07.2021.
10. Золотов С. А., Демина Н. Б., Золотова А. С. Влияние водорастворимых полимеров фармацевтического качества на растворимость дарунавира и дарунавира этанола. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;54(12):44–47. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-12-44-47.

11. Markovic M., Zur M., Ragatsky I., Cvijić S., Dahan A. BCS Class IV Oral Drugs and Absorption Windows: Regional-Dependent Intestinal Permeability of Furosemide. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121175.
12. Murakami T. Absorption sites of orally administered drugs in the small intestine. *Expert opinion on drug discovery*. 2017;12(12):1219–1232. DOI: 10.1080/17460441.2017.1378176.
13. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 14.06.2018) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Доступно по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01418269/cncd_20072018_55. Ссылка активна на 19.07.2021.
14. Habyalimana V., Mbinze J. K., Yemoa A. L., Waffo C., Diallo T., Tshilombo N. K., Ntokamunda J.-L. K., Lebrun P., Hubert Ph., Marini R. D. 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.
15. Taylor K., Aulton M., editors. *Aulton's Pharmaceutics*. Amsterdam: Elsevier; 2017. 936 p.
16. Weuts I., Van Dycke F., Voorspoels J., De Cort S., Stokbroekx S., Leemans R., Brewster M. E., Xu D., Segmuller B., Turner Y. T. A., Roberts C. J., Davies M. C., Qi S., Craig D. Q. M., Reading M. Physicochemical Properties of the Amorphous Drug, Cast Films, and Spray Dried Powders to Predict Formulation Probability of Success for Solid Dispersions: Etravirine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;100(1):260–274. DOI: 10.1002/jps.22242.
17. Mao F., Kong Q., Ni W., Xu X., Ling D., Lu Z., Li J. Melting Point Distribution Analysis of Globally Approved and Discontinued Drugs: A Research for Improving the Chance of Success of Drug Design and Discovery. *ChemistryOpen*. 2016;5(4):357–368. DOI: 10.1002/open.201600015.
18. Azad M. A., Capellades G., Wang A. B., Klee D. M., Hammersmith G., Rapp K., Brancazio D., Myerson A. S. Impact of Critical Material Attributes (CMAs)-Particle Shape on Miniature Pharmaceutical Unit Operations. *AAPS PharmSciTech*, 2021;22(3):1–11. DOI: 10.1208/s12249-020-01915-6.
19. Wilson D., Bunker M., Milne D., Jawor-Baczynska A., Powell A., Blyth J., Streather D. Particle engineering of needle shaped crystals by wet milling and temperature cycling: Optimisation for roller compaction. *Powder Technology*. 2018;339:641–650. DOI: 10.1016/j.powtec.2018.08.023.

REFERENCES

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report for Intellence. London: European Medicines Agency; 2008. 52 p.
2. Havens J.P., Podany A.T., Scarsi K.K., Fletcher C.V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine: an updated review. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59(2):137–154. DOI: 10.1007/s40262-019-00830-9.
3. Kiekens F. R. I., Voorspoels J. F. M., Baert L. E. C., inventors; Janssen Sciences Ireland UC, assignee. Process for preparing spray dried formulations of 4-[[6-amino-5-bromo-2-[[4-(cyanophenyl)amino]-4-pyrimidinyl]oxy]-3,5-dimethylbenzotrile. United States patent US9603803B2. 2017 Mar 16.
4. Tran P., Pyo Y.-C., Kim D.-H., Lee S.-E., Kim J.-K., Park J.-S. Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.
5. Huang S., O'Donnell K. P., de Vaux S. M. D., O'Brien J., Stutzman J., Williams R. O. Processing thermally labile drugs by hot-melt extrusion: The lesson with gliclazide. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017;119:56–67. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.05.014.

6. Rajput L., Sanphui P., Desiraju G. R. New solid forms of the anti-HIV drug etravirine: salts, cocrystals, and solubility. *Crystal Growth & Design*. 2013;13(8):3681–3690. DOI: 10.1021/cg4007058.
7. Bhatt-Mehta V., Hammoud H., Amidon G. L. A proposed pediatric biopharmaceutical classification system for medications for chronic diseases in children. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;152:105437. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105437.
8. Nyamba I., Lechanteur A., Semdé R., Evrard B. Physical formulation approaches for improving aqueous solubility and bioavailability of ellagic acid: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021;159:198–210. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.11.004.
9. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. Step 5. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf. Accessed: 19.07.2021.
10. Zolotov S. A., Demina N. B., Zolotova A. S. Influence of Water-Soluble Pharmaceutically Acceptable Polymers on the Solubility of Darunavir and Darunavir Ethanolate. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2020; 54(12): 44–47. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-12-44-47.
11. Markovic M., Zur M., Ragatsky I., Cvijić S., Dahan A. BCS Class IV Oral Drugs and Absorption Windows: Regional-Dependent Intestinal Permeability of Furosemide. *Pharmaceutics*. 2020;12(12):1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics12121175.
12. Murakami T. Absorption sites of orally administered drugs in the small intestine. *Expert opinion on drug discovery*. 2017; 12(12): 1219–1232. DOI: 10.1080/17460441.2017.1378176
13. Reshenie Soveta Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 № 78 (red. ot 14.06.2018) "O Pravilakh registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya" [Eurasian Economic Commission Council Resolution No. 78 of 03 November 2016 (amended of 14 June 2018) "On the rules of marketing authorization and assessment of medicinal products for human use"]. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01418269/cncd_20072018_55. Accessed: 19.07.2021. (In Russ.)
14. Habyalimana V., Mbinze J. K., Yemoa A. L., Waffo C., Diallo T., Tshilombo N. K., Ntokamunda J.-L. K., Lebrun P., Hubert Ph., Marini R. D. 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.
15. Taylor K., Aulton M., editors. *Aulton's Pharmaceutics*. Amsterdam: Elsevier; 2017. 936 p.
16. Weuts I., Van Dycke F., Voorspoels J., De Cort S., Stokbroekx S., Leemans R., Brewster M. E., Xu D., Segmuller B., Turner Y. T. A., Roberts C. J., Davies M. C., Qi S., Craig D. Q. M., Reading M. Physicochemical Properties of the Amorphous Drug, Cast Films, and Spray Dried Powders to Predict Formulation Probability of Success for Solid Dispersions: Etravirine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;100(1):260–274. DOI: 10.1002/jps.22242.
17. Mao F., Kong Q., Ni W., Xu X., Ling D., Lu Z., Li J. Melting Point Distribution Analysis of Globally Approved and Discontinued Drugs: A Research for Improving the Chance of Success of Drug Design and Discovery. *ChemistryOpen*. 2016;5(4):357–368. DOI: 10.1002/open.201600015.
18. Azad M. A., Capellades G., Wang A. B., Klee D. M., Hammersmith G., Rapp K., Brancazio D., Myerson A. S. Impact of Critical Material Attributes (CMAs)-Particle Shape on Miniature Pharmaceutical Unit Operations. *AAPS PharmSciTech*, 2021;22(3):1–11. DOI: 10.1208/s12249-020-01915-6.
19. Wilson D., Bunker M., Milne D., Jawor-Baczynska A., Powell A., Blyth J., Streather D. Particle engineering of needle shaped crystals by wet milling and temperature cycling: Optimisation for roller compaction. *Powder Technology*. 2018;339:641–650. DOI: 10.1016/j.powtec.2018.08.023.