

ХАРАКТЕРИСТИКА И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЭФАВИРЕНЗА В СМЕСЯХ И КОМПОЗИЦИЯХ СО ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

В.Л. Белобородов

д.фарм.н., профессор, кафедра химии,
Институт фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
E-mail: vlbe@list.ru

Н.Б. Демина

д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической технологии,
Институт фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
E-mail: nbd217@mail.ru

Е.О. Бахрушина

к.фарм.н., доцент, кафедра фармацевтической технологии,
Институт фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
E-mail: nbd217@mail.ru

С.А. Золотов

директор по производству и разработкам лекарственных препаратов и активных фармацевтических субстанций,
ООО «АМЕДАРТ» (Москва)
E-mail: duim50@gmail.com

А.С. Золотова

к.фарм.н., руководитель лаборатории технологий лекарственных препаратов,
ООО «Фарм-Синтез Лаб» (Москва)
E-mail: max_in_a@mail.ru

И.И. Краснюк

д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии,
Институт фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
E-mail: krasnyuki@mail.ru

Эфавиренз (EFV) – антиретровирусный препарат, применяемый для лечения инфекций вируса иммунодефицита первого типа. Для повышения биодоступности препарата разрабатываются твердые лекарственные формы EFV с различными носителями. Цель исследования – оценка возможности применения метода ИК-спектроскопии для характеристики подлинности механических смесей и композиций EFV с Neusilin® US2, Kollidon®VA 64, Soluplus® и Eudragit® EPO. В ИК-спектрах нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) после проведения процедуры вычитания вспомогательных веществ можно идентифицировать EFV по характеристичным полосам поглощения, соответствующим валентным колебаниям N-H, C≡C, C=O, C_{Ar}-C_{Ar} и C-F связей. Анализ спектров смесей EFV с носителями свидетельствует об отсутствии структурных изменений на молекулярном уровне в результате совместной обработки. Применение методики НПВО для идентификации EFV в композициях и смесях с вышеперечисленными носителями является информативным и не требует сложной пробоподготовки, что позволяет рекомендовать его в качестве фармакопейного показателя «подлинность» разрабатываемых лекарственных форм.

Ключевые слова: эфавиренз, неусилин, коллидон, солюплюс, эудрагит, ИК-спектроскопия.

Для цитирования: Белобородов В.Л., Демина Н.Б., Бахрушина Е.О., Золотов С.А., Золотова А.С., Краснюк И.И. Характеристика и идентификация эфавиренза в смесях и композициях со вспомогательными веществами методом ИК-спектроскопии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;23(1):9–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-01-02>

Эфавиренз – антиретровирусное средство, относящееся к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, используемое для лечения инфекций вируса иммунодефицита первого типа [1, 2]. Терапия данной патологии эфавирензом в комбинации с другими препаратами широко ис-

пользуется в лечении взрослых и детей [3, 4]. Эфавиренз (EFV) представляет собой кристаллическое твердое вещество, плохо растворимое в воде [5]. Систематическое название – (S)-6-хлоро-4-(2-циклопропилэтинил)-4-(трифторометил)-2,4-дигидро-1H-3,1-бензоксазин-2-он (рис. 1).

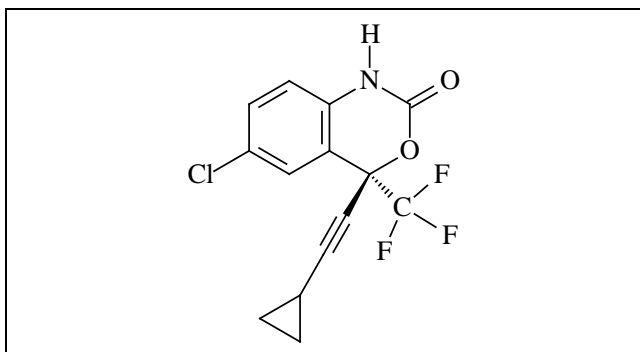


Рис. 1. Структурная формула EFV

Эфавиренз обладает низкой биодоступностью (40–45%) и высокой межиндивидуальной (56%) и внутрииндивидуальной (22%) вариабельностью [4, 6]. Большинство исследователей относят EFV к классу II Биофармацевтической классификационной системы (BCS) с низкой растворимостью и высокой проницаемостью [4, 6]. Авторы монографии [7] указывают, что вследствие отсутствия убедительных результатов о проницаемости EFV, его следует отнести к классу II/IV BCS. В связи с этим применение процедуры «biowaiver» для разрабатываемых новых твердых пероральных лекарственных форм, содержащих EFV, не является научно обоснованным, и требуются всесторонняя физико-химическая характеристика таких форм с последующим изучением их биодоступности и фармакокинетики.

Низкая скорость растворения малорастворимых в воде лекарственных субстанций, к которым относится EFV, является основным фактором, лимитирующим их всасывание. Вследствие этого субстанции II/IV класса BCS могут демонстрировать недостаточную биодоступность. Для улучшения терапевтической эффективности таких субстанций разработаны разнообразные технологии повышения как растворимости, так и скорости растворения, в частности, солюбилизация, получение твердых дисперсий, микронизация и др. [8]. Растворимость субстанции EFV в воде (5,7 мкг/мл) повышается в процессе микронизации почти в два раза и в четыре раза – в механической смеси с поливинилпирролидоном [9]. Для этой же цели использовались такие методы как со-кристаллизация (например, с лаурилсульфатом натрия, гидроксипропилцеллюлозой, лактозой) [10], приготовление комплексов включения с β -циклодекстрином [11], мицеллярная солюбилизация [12, 13], механические смеси и твердые дисперсии с водорастворимыми полимерными носителями [9].

Вспомогательные вещества могут участвовать в твердофазных реакциях и влиять на фармацевтические и биофармацевтические свойства активной субстанции [14]. Поэтому при разработке лекарственной формы важное значение имеет предварительное проведение исследований совместимости между субстанцией и вспомогательными веществами и создание методик контроля качества субстанции, промежуточных и конечного продуктов [15].

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – оценка возможности применения метода ИК-спектроскопии для характеристики подлинности смесей и композиций EFV со вспомогательными веществами, перспективными для создания инновационной лекарственной формы с улучшенными биофармацевтическими свойствами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – субстанция EFV (Mylan Laboratories Limited, Индия). Вспомогательные вещества: эудрагит – Eudragit® EPO (Evonik), неусилин – Neusilin® US2 (Fuji Chemical Ind.), коллидон – Kollidon®VA 64 (BASF), солюплюс – Soluplus® (BASF).

ИК-спектры EFV, вспомогательных веществ, механических смесей и композиций зарегистрированы в диапазоне от 4000 до 400 см^{-1} , на инфракрасных спектрометрах с преобразованием Фурье ФСМ-1201 (Инфраспек, Россия) и IR Prestige-21 (Shimadzu, Япония). Регистрацию спектров проводили при разрешении 2 см^{-1} , число сканов – 16. Образцы готовили методом прессования в таблетки с KBr. Субстанцию бромид калия сушили на электронном влагомере при температуре 102 ± 2 °C в течение 10 мин. Навески субстанции эфавиренза $1,0 \pm 0,1$ мг, при приготовлении смесей 1:4 добавляли навески вспомогательных веществ $4,0 \pm 0,1$ мг, масса бромид калия – $(200-300) \pm 0,2$ мг. Смеси тщательно растирали в ступке и использовали вибрационную мельницу. Композиции EFV с носителями готовили также в соотношении 1:4.

Композиции EFV с эудрагитом, коллидоном и солюплюсом получали методом совместного растворения с использованием в качестве растворителя спирта этилового 95%-ного. Растворы высушивали с помощью ротационного испарителя Hei WAP Pression (Heidolph, Германия) при 40 °C и остаточном давлении 0,013 МПа до получения твердой стеклообразной массы, которую затем измельчали в ступке. Адсорбцию эфавиренза на неуселин про-

водили путем нанесения раствора субстанции в ацетонитриле на носитель при перемешивании. Полученный образец сушили в сушильном шкафу при температуре 30 °С в течение 24 ч.

ИК-спектры, полученные методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО), зарегистрированы на ИК-Фурье-спектрометре IR 200 (Thermo Nicolet) с использованием приставки с элементом из ZnSe в области 4000–400 см⁻¹ со спектральным разрешением 4 см⁻¹, число сканов – 20. Спектры получали непосредственно от порошкообразных смесей и композиций без специальной предварительной подготовки. Спектры НПВО корректировали для учета зависимости глубины проникновения излучения в образец от длины волны.

ЯМР-спектры EFV зарегистрированы на спектрометре Avance (Bruker), рабочая частота – 400 Мгц. Масс-спектрометрию осуществляли методом ионизации электронным ударом на спектрометре Bruker maXis. Элементный анализ проводили с помощью автоматического CHN анализатора Carlo-Erba ER-20.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Субстанция EFV охарактеризована комплексом физико-химических методов. Наблюдаемые

сигналы в спектре ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., мультиплетность): 0.85–0.87 (m, 2 H), 0.91–0.93 (m, 2H), 1.36–1.43 (m, 1H) – сигналы –CH(CH₂)₂ – циклопропильный заместитель; 6.85 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H) – сигналы 1,2,4-тризамещенного ароматического кольца; 9.46 (s, 1H – сигнал NH, лактам). Наблюдаемые сигналы в спектре ¹³C ЯМР (CDCl₃, м.д.): –0.45, 8.96, 8.98 –CH(CH₂)₂ – циклопропильный заместитель; 79.09 – Ar(CF₃)C(–C≡O); 66.28, 96.07 – C≡C; 122.26 (q, J = 287.5 Гц, –CF₃); 115.28, 116.40, 127.92, 129.29, 131.87, 133.39 – 6C(Ar); 149.32 – NH–CO–O. Масс-спектр (EI) m/z, Да: 314.870 [M]⁺ – C₁₄H₉ClF₃NO₂; 270.053 [M–CO₂–H]⁺ – C₁₃H₈ClF₃N; 245.934 [M–CF₃]⁺ – C₁₃H₉ClNO₂; 202.165 [M–CO₂–CF₃]⁺ – C₁₂H₉ClN; 180.167 [M–CF₃–C₅H₅–H]⁺ – C₈H₃ClNO₂; 124.154 [M–CF₃–C₅H₅–CO₂–C–H]⁺ – C₆H₃ClN. Элементный анализ: найдено (масс.%) С 55.62%, Н 3,15%, N 4,70%, С:Н:N = 14:9:1.

ИК-спектр субстанции EFV в диске с KBr представлен на рис. 2. В ИК-спектре, зарегистрированном методом НПВО, также наблюдается хорошее разрешение полос поглощения.

Описание спектральных данных, полученных классическим методом ИК-спектроскопии и методом НПВО, приведено в табл. 1.

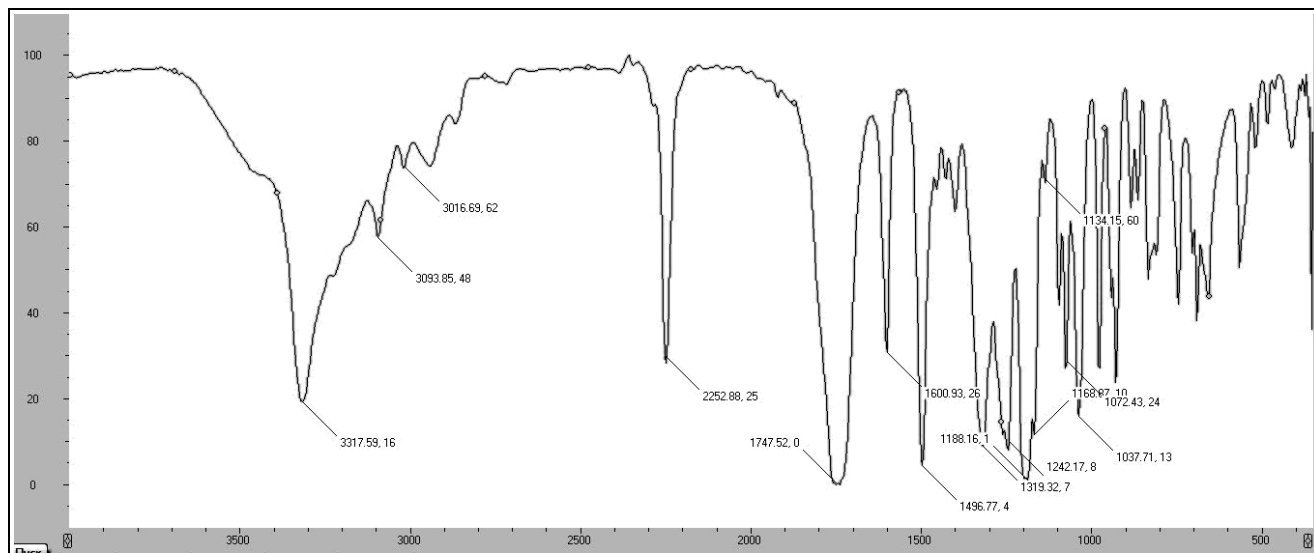


Рис.2. ИК-спектр субстанции EFV в диске с KBr, полученные методом НПВО (ось абсцисс – волновое число, см⁻¹, ось ординат – пропускание, %)

Таблица 1. Отнесение полос поглощения в ИК-спектрах EFV к соответствующим колебаниям

Наблюдаемые полосы поглощения, см ⁻¹		Отнесение к соответствующим типам колебаний
В диске с KBr	НПВО	
3318	3312	Валентные N–H, лактам
3094	3088	Валентные C _{Ar} –H
3017	3016	Валентные CH ₂ в циклопропане
2253	2248	Валентные C≡C
1748	1742	Валентные C=O, лактоны, лактамы
1601, 1497	1602, 1494	Валентные скелетные C _{Ar} –C _{Ar}
1319, 1287	1315	Валентные C–O–C, лактон
1242, 1188, 1169, 1134,	1240, 1183, 1165	Валентные C–F в C–F ₃
1072 или 1038	1073 или 1036	Возможно, валентные C–Cl
985 – 480	979–480	В основном плоскостные и внеплоскостные деформационные

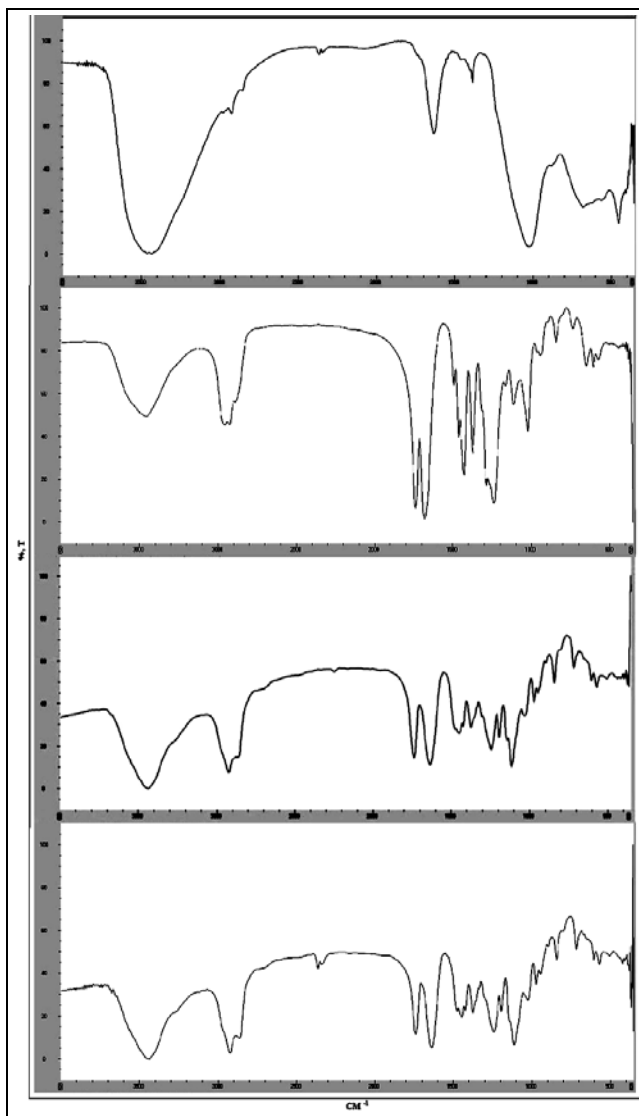


Рис. 3. ИК-спектры вспомогательных веществ, сверху вниз: неусилин; коллидон; солюплюс; эудрагит

Отнесение полос поглощения проведено в соответствии с таблицами [16] и результатами работ [17, 18], в которых спектральные данные были сопоставлены с колебательными и квантово-химическими расчетами. Осуществлен расчет всех 84 (3n–6) нормальных колебаний. Спектр EFV имеет ряд характеристических частот, в которые вносят небольшой вклад связанные колебания.

Предварительные результаты исследований по разработке твердых лекарственных форм показали, что наиболее перспективным является сочетание EFV – вспомогательное вещество в массовом соотношении 1:4. На рис. 3 представлены ИК-спектры четырех вспомогательных веществ массой 4 мг в диске с KBr.

Известно [18–23], что кристаллический EFV может существовать в виде нескольких полиморфных форм. Можно отметить полное совпадение частот в полученном нами ИК-спектре субстанции EFV с частотами, представленными в [18] для полиморфной формы I, которая, по мнению этих авторов, является наиболее распространенной среди коммерчески производимых субстанций.

В ИК-спектре EFV проявляется ряд характеристических полос поглощения (табл. 1), подтверждающих структуру соединения. К ним относятся полосы, обусловленные валентными колебаниями связей N–H, C_{Ar}–H, CH₂ в циклопропановом цикле, C≡C, C=O (относящаяся одновременно и к δ-лактону и δ-лактаму), C_{Ar}–C_{Ar}, C–O–C и C–F в CF₃ группе. Характеристичность полос подтверждена колебательными расчетами, хотя в целом большинство из представленных колебаний не является независимым, небольшой вклад вносят со-

седние связи и углы [22, 23]. Полосы поглощения в области ниже 1100 см^{-1} , в частности полоса при 1072 см^{-1} , которая может быть обусловлена колебаниями C–Cl, трудно поддаются интерпретации, и их отнесение не может быть несомненным, тем не менее они могут использоваться в целях идентификации. Таким образом, ИК-спектр EFV в диске с KBr и варианте НПВО может использоваться как характеристика подлинности вещества. Референсный спектр EFV в диске KBr представлен в International Pharmacopeia website RS 00135.

Одной из задач исследования являлось выявление возможных взаимодействий между активной субстанцией и вспомогательными носителями в матрице.

Неусилин (эмпирическая формула $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 1.7 \text{ SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) – нерастворимое вспомогательное вещество, для твердых лекарственных форм. В ИК-спектре неусилина (рис. 3), в четырехкратно большем массовом содержании по отношению к эфавирензу, спектральная область от 1800 до 2900 см^{-1} свободна, а в областях 1500 , 1600 и 1750 см^{-1} собственное поглощение находится на уровне 50% пропускания. Основной вклад вносит поглощение кристаллизационной воды в областях 3500 и 1600 см^{-1} .

Коллидон, солюплюс и эудрагит способны образовывать «твердые растворы» с малорастворимыми субстанциями и применяются для модификации высвобождения субстанций из лекарственных форм [24]. Коллидон VA 64 – водорастворимый сополимер винилпирролидона и винилацетата. В ИК-спектре коллидона (рис. 3) в соответствии со структурой сополимера проявляются две интенсивные полосы поглощения в области 1650 – 1750 см^{-1} , обусловленные валентными колебаниями C=O группы сложного эфира и амида (полоса «амид-I»). Солюплюс – матричный полимер (ПЭГ 6000 – винилкапролактан – винилацетат). Этот полимер разработан для солюбилизации плохо растворимых фармацевтических субстанций и подходит для экструзии горячего расплава. Эудрагит – катионный полимер на основе диметиламиноэтилметакрилата. ИК-спектры полимерных носителей солюплюс и эудрагит (рис. 3) практически совпадают, полностью свободным спектральным диапазоном является область 2500 – 1750 см^{-1} . Судя по спектрам, образцы содержат большое количество связанной воды, что затрудняет

идентификацию EFV в спектральных областях 3350 и 1550 – 1780 см^{-1} .

Для характеристики подлинности, а также выявления возможных взаимодействий между активной субстанцией EFV и носителями анализировали ИК-спектры, полученные в дисках KBr и методом НПВО, с применением процедуры вычитания (компенсации) поглощения, обусловленного вспомогательными веществами. Можно отметить, что более информативным и простым (не требует пробоподготовки) оказалось применение метода НПВО. На рис. 4 представлены НПВО-спектры смесей 1:4 EFV со вспомогательными веществами в сравнении со спектром индивидуального EFV в координатах «волновое число – оптическая плотность». В результирующих спектрах можно идентифицировать EFV по характеристичным полосам поглощения: 3314 см^{-1} , 2258 и 1748 см^{-1} , 1600 и 1500 см^{-1} , 1250 – 1150 см^{-1} , соответствующим валентным колебаниям N–H, C≡C и C=O связей, скелетным колебаниям ароматического кольца C_{Ar}–C_{Ar}, колебаниям C–F соответственно. Кроме того, наблюдается практически полное совпадение во всем диапазоне частот, в том числе в области «отпечатков пальцев».

Анализ спектров полученных механических смесей EFV с использованными носителями свидетельствует об отсутствии структурных изменений на молекулярном уровне в результате совместной обработки. Среди композиций EFV образует твердые растворы с коллидоном и эудрагитом. Композиции EFV–коллидон (I) и EFV–эудрагит (II) демонстрируют небольшие изменения спектральных данных по сравнению с механическими смесями. В области валентных колебаний N–H связи проявляется широкая полоса с максимумами примерно 3150 (I) и 3200 см^{-1} (II), что может свидетельствовать об ее участии в связывании с карбонильными группами полимеров. Полоса поглощения в области C=O колебаний расщепляется: в I – максимумы одинаковой интенсивности смещаются до 1733 и 1676 см^{-1} , в II – интенсивность полосы 1750 см^{-1} падает и основной максимум проявляется при 1724 см^{-1} , что свидетельствует об участии карбонильной группы в межмолекулярной водородной связи. Положение полос поглощения тройной связи (2246 , 2248 см^{-1}), скелетных колебаний ароматического кольца (1601 , 1494 см^{-1}) остается неизменным.

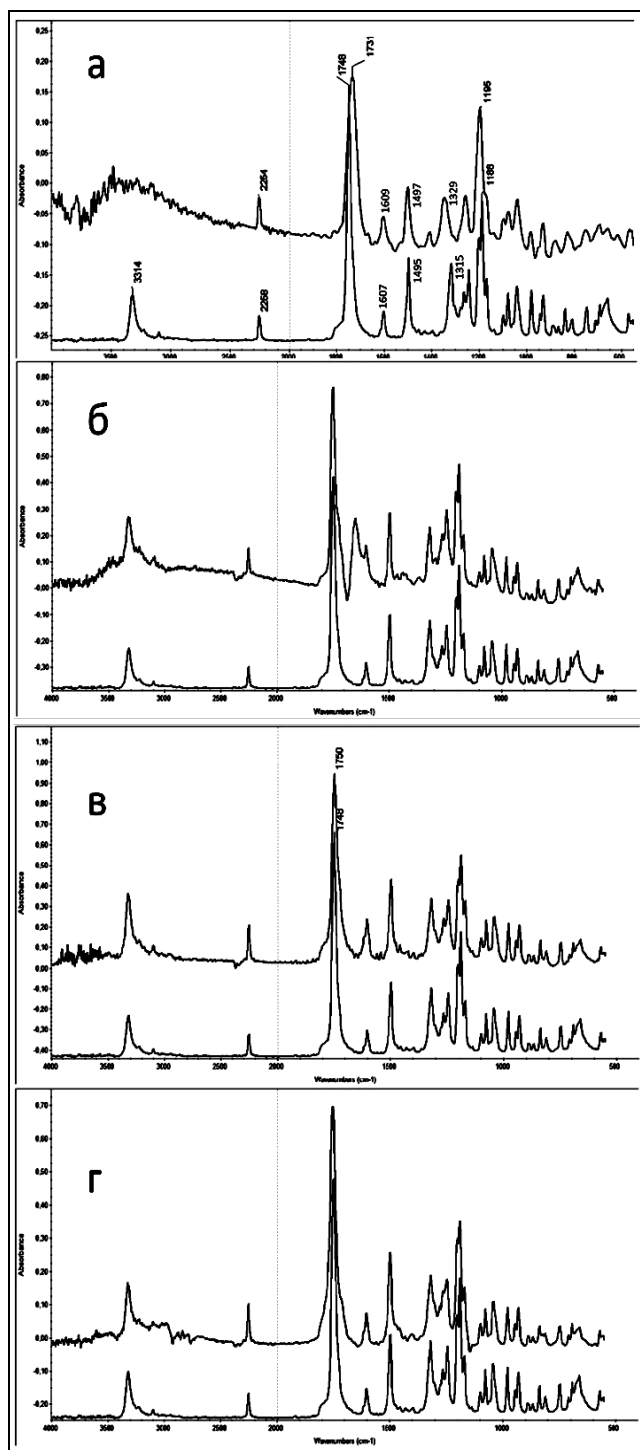


Рис. 4. ИК-спектры (НПВО) 1:4 EFV с неусицином (а), коллидоном (б), солюплюс (в) и эудрагитом (г). На каждом рисунке вверху спектр, полученный вычитанием поглощения вспомогательного вещества, внизу – спектр EFV

Выводы

Анализ ИК-спектров, полученных методом НПВО композиций эфавиренза с вспомогательными веществами (неусицин, коллидон, солю-

плюс, эудрагит) в массовом соотношении 1:4, показал, что после проведения процедуры вычитания вспомогательных веществ можно с уверенностью подтвердить наличие эфавиренза по характеристическим полосам поглощения, обусловленным валентными колебаниями N-H, C≡C, C=O, и C-F связей, скелетными колебаниями ароматического кольца C_{Ar}-C_{Ar} и совокупностью полос поглощения в области «отпечатков пальцев».

Достоинством метода НПВО является простота пробоподготовки и экспресс-анализ, что позволяет рекомендовать данный метод ИК-спектроскопии в качестве фармакопейного показателя «подлинность» перечисленных разрабатываемых твердых лекарственных форм.

Авторы выражают благодарность доценту кафедры органической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова Б.Н. Тарасевичу за помощь в получении экспериментальных данных методом НПВО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Vrouenraets S.M., Wit F.W., van Tongeren J., Lange J.M.* Efavirenz: a review. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007; 8(6):851–871.
2. *Maggiolo F., Antimicrob J.* Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV. *Chemother.* 2009; 64(5):910–928.
3. *Marzolini C., Telenti A., Decosterd L.A.* Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2001; 15(1):71–75.
4. *Chiappetta D.A., Hocht C., Sosnik A.* Development and characterization of taste masked Efavirenz pellets utilizing hot melt extrusion. *A Curr. HIV Res.* 2002; 8(3):223–231.
5. *Zaheer A., Naveen M., Santosh M.K., Imran K.* A highly concentrated and taste-improved aqueous formulation of efavirenz for a more appropriate pediatric management of the anti-HIV therapy. *Intern. J. Pharmatech.* 2011; 3(1):807–823.
6. *Mishra N., Mishra M., Padh H.* Formulation Development and Optimization of Efavirenz Loaded SLNs and NLCs using Plackett-Burman Design and its Statistical Elucidation. *Int. J. Pharma Res. Health Sci.* 2018; 6(2):2379–2388.
7. *Cristofolletti R., Nair A., Abrahamsson B. et al.* Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: efavirenz. *J. Pharm. Sci.* 2013; 102(2):318–329.
8. *Демина Н.Б.* Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017; 2:56–62 (Demina N.B. Biofarmaceuticheskaya klassifikacionnaya sistema kak instrument razrabotki dizajna i tekhnologii lekarstvennoj formy. Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. 2017; 2:56–62).
9. *Fitriani L., Haqi A., Zaini E.* Preparation and characterization of solid dispersion freeze-dried efavirenz – polyvinylpyrrolidone K-30. *Adv. Pharm. Technol. Res.* 2016; 7:105–109.
10. *da Costa M.A., Seiceira R.C., Rodrigues C.R., et al.* Efavirenz dissolution enhancement : co-micronization. *Pharmaceutics.* 2013; 5:1–22.
11. *Sathigari S., Chadha G., Lee Y. et al.* Physicochemical Characterization of Efavirenz–Cyclodextrin Inclusion Complexes. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2009; 10(1):81–87.
12. *Chiappetta D.A., Hocht C., Taira C., Sosnik A.* Efavirenz-loaded polymeric micelles for pediatric anti-HIV pharmacotherapy with

- significantly higher oral bioavailability [corrected]. *Nanomedicine*. 2010; 5:11–23.
13. *Chiappetta D.A., Hocht C., Taira C., Sosnik A.* Oral pharmacokinetics of the anti-HIV efavirenz encapsulated within polymeric micelles. *Biomaterials*. 2011; 32:2379–2387.
 14. *Bharate S.S., Bharate S.B., Bajaj A.N.* Incompatibilities of Pharmaceutical Excipients with Active Pharmaceutical Ingredients: A Comprehensive Review. *J. Excipients Food Chem*. 2010; 1(3):3–26.
 15. *Chadha R., Bhandari S.* Bhandari. Drug-excipient compatibility screening—role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2014; 87:82–87.
 16. *Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К.* Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных М.: Мир; БИНОМ, 2012. С. 258–302 (Prech E., Byul'mann F., Affol'ter K. Opredelenie stroeniya organicheskikh soedinenij. Tablicy spektral'nyh dannyh M.: Mir; BINOM, 2012. S. 258–302).
 17. *Mishraa S., Tandonb P., Ayalac A.P.* Study on the structure and vibrational spectra of efavirenz conformers using DFT: Comparison to experimental data. *Spectrochim. Acta Part A* 88. 2012; 116–123.
 18. *Marques M.M., Rezende C.A., Lima G.C. et al.* New solid forms of efavirenz: Synthesis, vibrational spectroscopy and quantum chemical calculations. *J. Molec. Struct.* 2017; 1137:476–484.
 19. *Perold Z., Swanepoel E., Brits M.* Interaction and compatibility studies of efavirenz with pharmaceutical excipients. *Am. J. Pharm. Tech. Res.* 2012; 2(2):272–292.
 20. *Wardhana Y.W., Soewandhi S.N., Suendo V.* Polymorphic properties and dissolution profile of efavirenz due to solvents recrystallization. *Int. J. Sci. Res.* 2018; 7(7):724–727.
 21. *Chadha R., Saini A., Arora P.* An insight into thermodynamic relationship between polymorphic forms of efavirenz. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2011; 15(2):234–251.
 22. *Ravikumar K., Sridhar B.* Molecular and crystal structure of efavirenz, a potent and specific inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase, and its monohydrate. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2009; 515:190–198.
 23. *de Melo A.C.C., de Amorim I.F., Cirqueira M.D.L., Martins F.T.* Toward Novel Solid-State Forms of the Anti-HIV Drug Efavirenz: From Low Screening Success to Cocrystals Engineering Strategies and Discovery of a New Polymorph. *Cryst. Growth Des.* 2013; 13:1558–1569.
 24. *Demina N.B.* Current Trends in the Development of Technologies for Matrix Formulations with Modified Release (Review). *Pharm. Chem. J.* 2016; 50(7):475–480.

Поступила 24 октября 2019 г.

DEVELOPMENT OF METHODS CHARACTERIZATION AND IDENTIFICATION OF EFAVIRENZ IN THE MIXTURES AND COMPOSITIONS WITH EXCIPIENTS BY THE METHOD OF FTIR-SPECTROSCOPY

© Authors, 2020

V.L. Beloborodov

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of Chemistry, Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University

E-mail: vlbe@list.ru

N.B. Demina

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of Pharmaceutical Technology Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University

E-mail: nbd217@mail.ru

E.O. Bakhrushina

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology,

Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University

E-mail: bachrauschenh@mail.ru

S.A. Zolotov

Director for the Production and Development of Drugs and Active Pharmaceutical Substances,

LLC «AMEDART» (Moscow)

E-mail: duim50@gmail.com

A.S. Zolotova

Ph.D. (Pharm.), Head of the Laboratory of Drug Technology, LLC «Farm-Sintez Lab» (Moscow)

E-mail: max_in_a@mail.ru

I.I. Krasnyuk

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology,

Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University

E-mail: krasnyuki@mail.ru

Efavirenz (EFV) is an antiretroviral drug used to treat type 1 immunodeficiency virus infections. In order to increase bioavailability, solid EFV formulations with different carriers are being developed. Purpose of the study - evaluation of the possibility of applying the IR spectroscopy method to characterize the authenticity of mechanical EFV mixtures and compositions with Neusilin® US2, Kollidon®VA 64, Soluplus® and Eudragit® EPO. Evaluated the possibility of applying the method of FTIR-spectroscopy for the characterization of the authenticity of the mechanical mixtures and compositions EFV with Neusilin, Kollidon, Soluplus and Eudragit. In the Attenuated Total Reflection IR-ATR-spectra, after subtraction of the excipients, it is possible to identify EFV by characteristic absorption bands corresponding to stretching vibrations of N-H, C≡C, C=O, CAr–CAr and C–F bonds. Analysis of the spectra of EFV mixtures with carriers indicates the absence of structural changes at the molecular level as a result of joint processing. The application of the IR-spectroscopy ATRs technique for EFV identification in compositions and mixtures with the above carriers is informative and does not require complex sample preparation, which makes it possible to recommend it as a pharmacopoeial indicator of the «compliance» of the developed dosage forms.

Key words: efavirenz, neusilin, kollidon, soluplus, eudragit. IR-spectroscopy.

For citation: Beloborodov V.L., Demina N.B., Bakhrushina E.O., Zolotov S.A., Zolotova A.S., Krasnyuk I.I. Development of methods characterization and identification of efavirenz in the mixtures and compositions with excipients by the method of FTIR-spectroscopy. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2020;23(1):9–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-01-02>