



УДК 615.012

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ РАСТВОРИМОСТИ АЦИКЛОВИРА

Е.Т. ЖИЛЯКОВА¹
А.В. БАСКАКОВА²
О.О. НОВИКОВ¹
М.И. КОМИССАРОВ³
А.Н. ФАДЕЕВ³

¹⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

²⁾ *ОАО «Верофарм»*

³⁾ *ООО «АТК»*

e-mail: haitelle@gmail.com

В статье изложены данные об изученных режимах измельчения ацикловира в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1 и струйной мельнице ВСМ-10П. Установлено влияние ультразвуковой гомогенизации на процесс растворения ацикловира и солюбилизаторов. Изучено влияние солюбилизаторов на процесс повышения растворимости ацикловира. Предложена методика повышения растворимости ацикловира в воде, разработана методика количественного определения ацикловира методом УФ-спектрофотометрии.

Ключевые слова: глазные капли, ацикловир, вирусные конъюнктивиты, УФ-спектрофотометрия

Актуальность.

В настоящее время вирусные конъюнктивиты остаются одной из главных причин обращений к офтальмологам в мире. Вирусными конъюнктивитами, согласно статистическим данным МНИИ им. Гельмгольца, заражаются более 70% геронтологических пациентов в интернатах, более 35% пациентов при кератопластике, от 20 до 60% больных с роговичными патологиями. На долю воспалительных заболеваний глаз у детей приходится свыше 80% заболеваний вирусными конъюнктивитами.

На современном фармацевтическом рынке представлен широкий спектр противовирусных субстанций: наиболее широко распространенной и эффективной фармацевтической субстанцией для лечения вирусных конъюнктивитов является ацикловир [1]¹, вторую позицию занимает идоксуридин, третье место принадлежит интерферону альфа-2b. Ацикловир (2-амино-9-[(2-гидрокси-этокси)метил]-1,9-дигидро-6Н-пурин-6-он) обладает широкой терапевтической активностью, не позволяя вирусной ДНК встраиваться в ДНК клеток органа зрения, однако не применяется в составе глазных капель ввиду своей низкой растворимости в воде.

В связи с этим, **целью** настоящего исследования является разработка методики повышения растворимости ацикловира в воде для разработки состава, технологии и аналитического обеспечения пролонгированных глазных капель противовирусного действия.

Материалы: ацикловир USP 27.

Методы: контент-анализ, ультразвуковой гомогенизации, спектрофотометрический.

Результаты.

Ввиду низкой растворимости ацикловира в воде, на современном фармацевтическом рынке Российской Федерации отсутствуют его жидкие лекарственные формы. Поэтому необходима разработка методики повышения растворимости ацикловира. Рабочая гипотеза состоит в том, что супрамикроструктурирование ацикловира приводит к увеличению его поверхности, и, как следствие, к увеличению растворимости.

На рис. 1 представлен дизайн исследования.

¹ Жилиякова Е.Т., Новикова М.Ю., Новиков О.О., Баскакова А. В. (Ткачева А.С.), Придачина Д.В. Изучение ассортимента противовирусных глазных лекарственных форм // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 1. – С. 179-183.

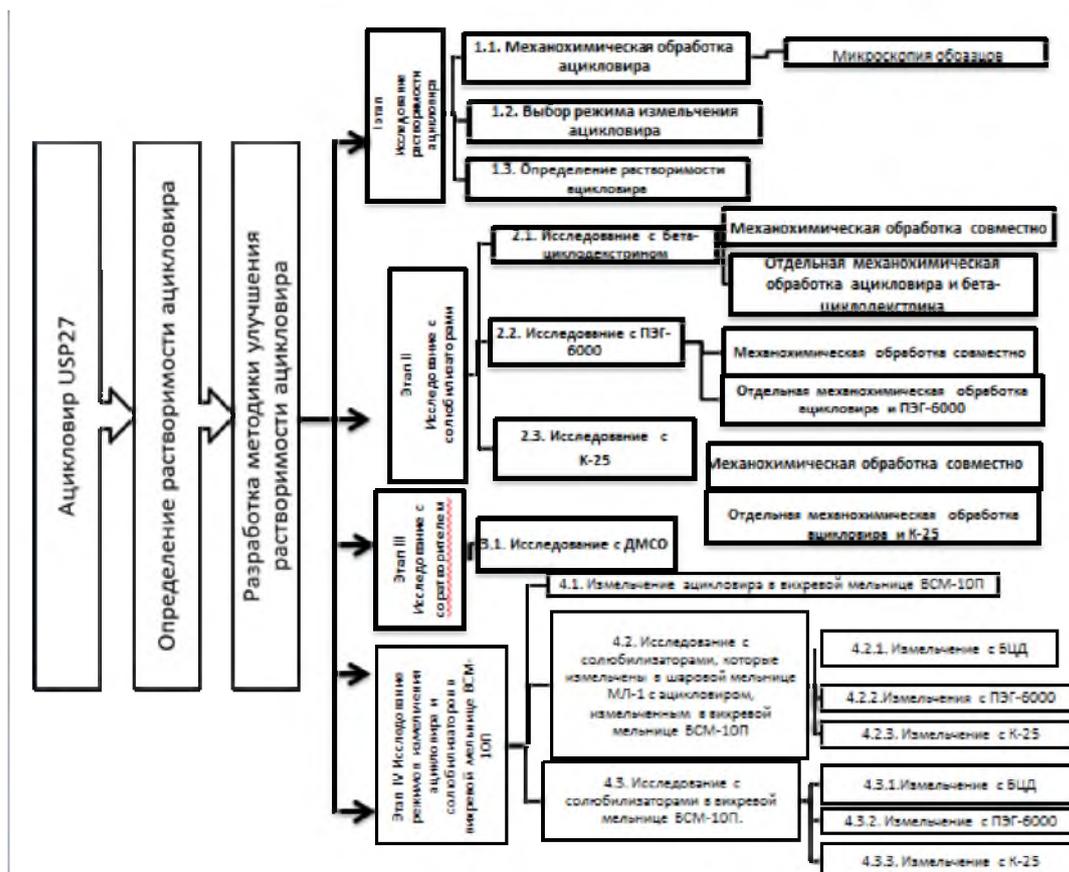


Рис. 1. Дизайн исследования

Как видно из рис. 1, исследование включает 4 этапа. По результатам предварительных испытаний на первых этапах исследования установлено, что оптимальный режим измельчения ацикловира составляет 10 минут в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1, при этом в раствор переходит около 4,2% ацикловира, что на 0,8% превышает растворимость неизмельченной субстанции [2]².

Для приготовления водного раствора ацикловира (навеска около 0,05 г) использовали 50 мл воды очищенной с перемешиванием в ультразвуковом гомогенизаторе Bandelin Sonoplus HD 3200 в течение 7 минут с амплитудой 50%.

Для оценки количественного содержания ацикловира в водных растворах использовалась разработанная методика анализа ацикловира методом УФ-спектрофотометрии [3]³. Ошибка опыта не превышает 3%.

1 мл полученного раствора растворяли в 100 мл кислоты хлороводородной 0,1 М, приготовленной из фиксанала, 1 мл из полученного раствора растворяли в 50 мл кислоты хлороводородной 0,1М. и спектрофотометрировали при длине волны 256±1нм.

Количество ацикловира в растворе рассчитывали по формуле 1:

$$x = \frac{D \times W_1 \times W_2}{a \times E \times l \times 100} \quad (1),$$

где x – количественное содержание ацикловира, г;

D – оптическая плотность;

W – разбавление, мл;

² Жиликова Е.Т., Баскакова А.В. Разработка технологической методики повышения растворимости ацикловира // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 11. – С. 199.

³ Жиликова Е.Т., Баскакова А.В. (Ткачева А.В.), Новикова М.Ю., Фадеева Д.А. Разработка технологической методики повышения растворимости // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5.



α – аликвота, мл;
 e – удельный коэффициент;
 l – толщина кюветы, см.

Формула 1. Количественное определение ацикловира в водных растворах.

Полученные хроматограммы водных растворов ацикловира представлены на рис. 2.

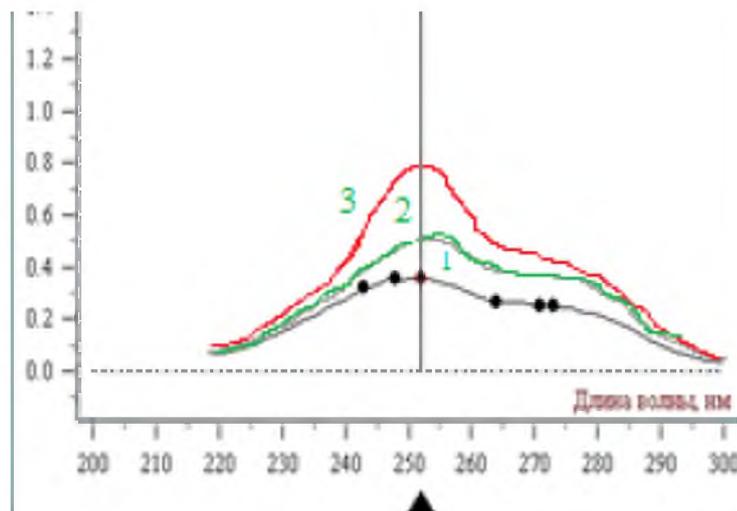


Рис. 2. Оптическая плотность раствора ацикловира неизмельченного(1), $D=0,3573$, режим 10 минут на вибрационной шаровой мельнице МЛ-1, $D=0,5215$ (2), измельченного на вихревой струйной мельнице ВСМ-10П, $D=0,7812$ (3).

Как видно из рис. 2, максимальная оптическая плотность присуща раствору, полученному при измельчении ацикловира на вихревой струйной мельнице ВСМ-10П. Результаты количественного расчета растворенного ацикловира представлены в таблице.

Таблица

Сравнение эффективности режимов обработки ацикловира

№ образца	Способ обработки	Количество растворенного ацикловира, мг	Стандартное отклонение
<u>I этап</u> 1.1.	Ацикловир неизмельченный	3,4	$\pm 0,03$
1.2.-1.3.	Ацикловир, измельченный в течение 10 минут	4,2	$\pm 0,02$
<u>II этап</u> 4.1.	Ацикловир, измельченный на вихревой струйной мельнице ВСМ-10П	55,8	$\pm 0,02$

Установлено, что при использовании вихревой струйной мельницы ВСМ-10П достигается значительное увеличение растворения ацикловира. На рис. 3 представлен график сравнения растворимости ацикловира при различных режимах измельчения.

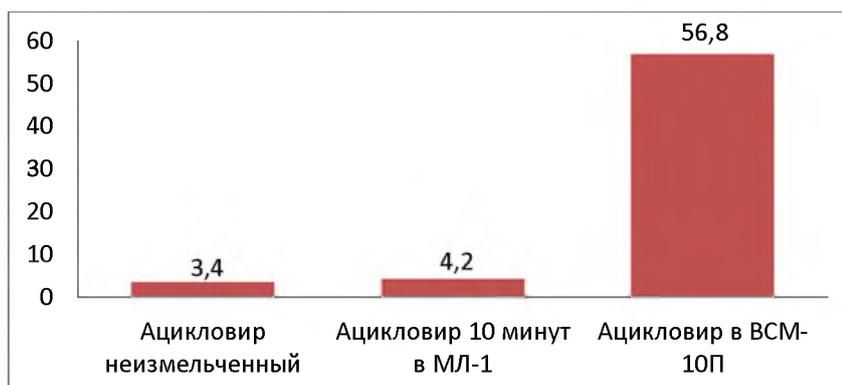


Рис. 3. Диаграмма сравнения растворимости ацикловира при различных режимах измельчения



Как видно из рис. 3, максимальное количество ацикловира содержится в растворе, в котором ацикловир был измельчено на вихревой струйной мельнице ВСМ-10П.

Выводы.

В ходе исследования достигнуто значительное увеличение растворимости ацикловира, более чем в 16 раз по сравнению с неизмельченной субстанцией, что подтверждает необходимость введения стадии измельчения субстанции на вихревой струйной мельнице ВСМ-10П для обеспечения повышения растворимости исходного вещества для разработки состава и технологии глазных капель противовирусного действия на основе ацикловира.

Литература

1. Жилиякова Е.Т. Изучение ассортимента противовирусных глазных лекарственных форм / Е.Т. Жилиякова, М.Ю. Новикова, О.О. Новиков, А.В. Баскакова (А.С. Ткачева), Д.В. Придачина // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 179-183;
2. Жилиякова Е.Т. Разработка технологической методики повышения растворимости ацикловира / Е.Т. Жилиякова, А.В. Баскакова // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 11. – С. 199;
3. Жилиякова Е.Т. Разработка технологической методики повышения растворимости / Е.Т. Жилиякова, А.В. Баскакова (А.С. Ткачева), М.Ю. Новикова, Д.А. Фадеева // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5;

THE DEVELOPMENT OF METHODS OF ENHANCING THE SOLUBILITY OF ACICLOVIR

E.T. ZHILYAKOVA¹

A.V. BASKAKOVA²

O.O. NOVIKOV¹

M.I. KOMISSAROV³

A.N. FADEEV³

¹⁾ *Belgorod National
Research University*

²⁾ *LLC «Veropharm»*

³⁾ *Ltd «ATK»*

e-mail: haitelle@gmail.com

The article presents the data on comparative characteristic of the modes of aciclovir grinding in vibrating ball mill ML -1 and a jet mill VCM -10P . The effect of ultrasound on the process of homogenization and dissolution of aciclovir solubilizing agents was studied. The technique of increasing the solubility of aciclovir in the water and the methods of quantitative determination of aciclovir by UV-spectrophotometry were developed.

Key words: eye drops , aciclovir, viral conjunctivitis , UV- spectrophotometry.