

УДК 615.1.66

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ПОВЫШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ АЦИКЛОВИРА

Жилякова Е. Т., Баскакова А. В. (Ткачева А. В.), Новикова М. Ю., Фадеева Д. А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

В настоящей статье описана методика повышения растворимости ацикловира для разработки глазных капель противовирусного действия при супрамикроструктурировании субстанции и введении вспомогательных веществ — солюбилизаторов, бета-циклодекстрина и ПЭГ-6000. Установлено оптимальное соотношение ацикловира и солюбилизаторов. Доказана необходимость супрамикроструктурирования вспомогательных веществ. Изучены микрофотографии супрамикроструктурированного ацикловира, установлены причины худшей растворимости ацикловира при увеличении времени измельчения. Количественное содержание ацикловира супрамикроструктурированного в растворе установлено модифицированным для водных растворов ацикловира методом УФ-спектроскопии. Доказана актуальность проводимого исследования для разработки состава и технологии глазных противовирусных капель пролонгированного действия для лечения конъюнктивитов ввиду исключительной контагиозности изучаемого заболевания и возможности заражения широких аудиторий, что обуславливает необходимость разработки состава и технологии глазных капель противовирусного действия на основе ацикловира, а вследствие его низкой растворимости в воде – технологической методики повышения растворимости ацикловира.

Ключевые слова: ацикловир, глазные капли, вирусные конъюнктивиты.

THE DEVELOPMENT PROCESS OF METHODOLOGY TO INCREASED OF THE SOLUBILITY OF ACICLOVIR

Zhilyakova E. T., Baskakova A. V., Novikova M. Y., Fadeeva D. A.

Federal public independent educational institution of higher education «Belgorod state national issledovatel'sky university» (NIU "BLGU"). 308015, g. Belgorod, Pobedy St. 85

This article describes the method of increasing the solubility of acyclovir for the development of eye drops for the treatment of viral conjunctivitis in supramicrostructured substance and introduction of excipients - solubilizers, beta-cyclodextrin, and PEG-6000. The optimum ratio of acyclovir and solubilizers was established. The necessity supramicrostructured was proved. The micrographs of grinding aciclovir was studied. The reason worst solubility of the aciclovir is increase milling time. The relevance of the research to develop the composition and technology of antiviral and long-acting eye drops for the treatment was proved the relevance of the research to develop the composition and technology of antiviral eye drops for the treatment of long-acting because of highly contagious conjunctivitis studied the possibility of transmission of the disease and a broad audience, which necessitates the development of technology and eye drops antiviral action on the basis of acyclovir, and because of its low solubility in water - technological methods increase the solubility of acyclovir. because of highly contagious conjunctivitis studied the possibility of transmission of the disease and a broad audience, which necessitates the development of technology and eye drops antiviral action on the basis of acyclovir, and because of its low solubility in water - technological methods increase the solubility of acyclovir.

Keywords: aciclovir eye drops, viral conjunctivitis.

В современной офтальмологии проблема вирусных конъюнктивитов стоит особенно остро, на долю этой офтальмологической патологии, по данным различных авторов, приходится от 30 до 60 % обращений к специалистам-офтальмологам [3,4]. Эта проблема обусловлена отсутствием на современном фармацевтическом российском рынке отечественного комплексного препарата для лечения вирусных конъюнктивитов по доступной цене для всех слоев населения. Стоимость эффективных препаратов для лечения

На рисунках 2–6 представлены микрофотографии ацикловира, подвергнутого измельчению в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1 в течение от 5 до 45 минут. Затем на электронном микроскопе QuantaSpectrum3D изучено изменение формы и структуры кристаллов.

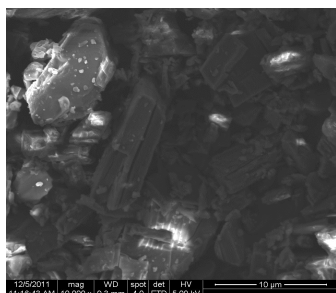


Рисунок 2. Строение кристаллов ацикловира, супрамикроструктурированного в течение 5 минут

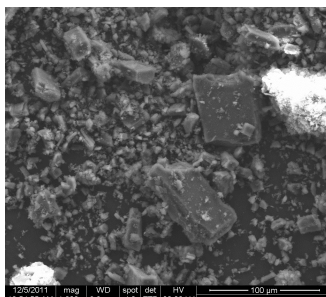


Рисунок 3. Строение кристаллов ацикловира, супрамикроструктурированного в течение 10 минут

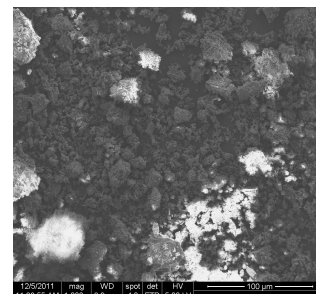


Рисунок 4. Строение кристаллов ацикловира, супрамикроструктурированного в течение 15 минут

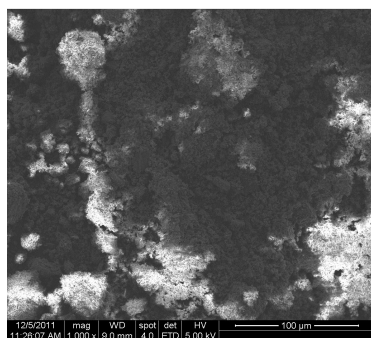


Рисунок 5. Строение кристаллов ацикловира, супрамикроструктурированного в течение 30 минут

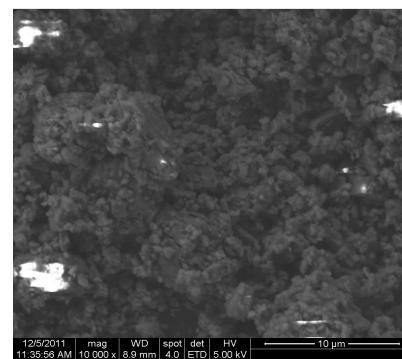


Рисунок 6. Строение кристаллов ацикловира, супрамикроструктурированного в течение 45 минут

Как видно из рисунка 2, кристаллы ацикловира неправильной формы имеют форму частиц в виде объемных пластин.

Кристаллы ацикловира после измельчения в течение 10 минут представлены на рисунке 3, как видно из рисунка 3, частицы при измельчении в течение 10 минут

неправильной формы, при этом имеются крупные включения кристаллов в виде объемных пластин, отчетливо наблюдается наличие микронизированной фракции.

На рисунках 4–6 представлены частицы после 15 минут измельчения, как видно из рисунков 4–6 увеличивается микронизированная фаза, которая за счет сил электростатического взаимодействия между молекулами образует конгломераты, препятствующие дальнейшему увеличению растворимости.

II этап исследования. Подбор солюбилизатора

В настоящее время перспективными солюбилизаторами являются бета-циклодекстрин и ПЭГ-6000[6]. Увеличение растворимости ацикловира достигнуто при супрамикроструктурировании субстанции ацикловира в течение 10 минут в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1, при использовании солюбилизатора бета-циклодекстрина в соотношении 1:1, измельченного в течение 30 минут, при совместном использовании бета-циклодекстрина с ПЭГ-6000 достигается увеличение растворимости ацикловира.

III этап. Исследование с ДМСО

Ацикловир по ГФ 12 легко растворим в ДМСО, поэтому в ходе исследования навеску ацикловира с бета-циклодекстрином, подвергшихся механохимической активации, растворяли в ДМСО и с последующим растворением в воде. Увеличение растворимости составило около 5 % по сравнению с использованием бета-циклодекстрина, измельченного в течение 10 минут без ДМСО.

Для количественного определения содержания ацикловира в растворе в настоящем исследовании используется модифицированный метод спектрофотометрии ацикловира в водных растворах.

В качестве универсального растворителя и раствора сравнения используется кислота хлороводородная 0,1 М. Погрешность не превышает 3 %. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Составы экспериментальных образцов и способы их обработки

№ образца	Способ обработки	Состав	Процент ацикловира, перешедшего в раствор из навески, %	Стандартное отклонение
1	Ацикловир неизмельченный	Ацикловира 0,1 г	3,4	±0,03
2	Ацикловир, измельченный в течение 10 минут	Ацикловира 0,1 г	4,2	±0,02
3	Ацикловир, измельченный в течение 10 минут с бета-циклодекстрином, измельченным в течение 30 минут	Ацикловира 0,1 г Бета-циклодекстрина 0,1 г	20	±0,01
4	Ацикловир, измельченный бета-циклодекстрином,	Ацикловира 0,1 г Бета-циклодекстрина 0,1 г	24,9	±0,006

	измельченным в течение 30 минут при растворении ДМСО	ДМСО 1 мл		
5	Ацикловир измельченный в течение 10 минут с бета-циклодекстрином, измельченным в течение 30 минут, с ПЭГ-6000, 1:2	Ацикловира 0,1 г Бета-циклодекстрина 0,1 г ПЭГ-6000 0,4 г	70,1	$\pm 0,0046$

Как видно из таблицы 1, максимальное количество ацикловира переходит в раствор у образца 5 — ацикловира в соотношении 1:1 с бета-циклодекстрином, масса навески около 0,1 г, масса ПЭГ-6000 — 0, 2 г. Следовательно, оптимальное соотношение навески ацикловира с бета-циклодекстрином к ПЭГ-6000 составляет 1:2.

Наиболее высокое содержание ацикловира, перешедшего в раствор, установлено в водном растворе, где в качестве дополнительного солюбилизатора применяется ПЭГ-6000 в соотношении 1:2, и составляет около 70 % от массы навески.

В ходе исследования достигнуто увеличение растворимости ацикловира на 66,7 % по сравнению с неизмельченной субстанцией, что подтверждает необходимость введения стадии супрамикроструктурирования субстанции и солюбилизаторов для обеспечения повышения растворимости исходного вещества для разработки состава и технологии глазных капель противовирусного действия на основе ацикловира.

Список литературы

1. Жилиякова Е. Т. Изучение изменения физико-химических свойств пролонгатора-загустителя Na-КМЦ в процессе измельчения / Жилиякова Е. Т. // Нано- и супрамолекулярная химия в сорбционных и ионообменных процессах: учеб.-метод. материалы Всерос. конф. с элементами научной школы для молодежи (Белгород, 14–17 сентября 2010 года) / под ред. д-ра техн. наук, проф. А. И. Везенцева. – Белгород, 2010. – 144 с.
2. Жилиякова Е. Т., Новикова М. Ю., Новиков О. О., Ткачева А. С., Придачина Д. В. Изучение ассортимента противовирусных глазных лекарственных форм // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 179-183.
3. Какорина Е. П. Заболеваемость в РФ в 2010-2011 гг. / Е. П. Какорина, Л. А. Михайлова, Е. В. Огрызко, А. Н. Кантеева, Н. А. Кадулина. – М., 2012.
4. Статистика министерства здравоохранения и социального развития, электронный ресурс: <http://www.minzdravsoc.ru/social/service/10> (дата обращения 1 сентября 2012 г.).

5. Сравнение цен на лекарства в аптеках и интернет-аптеках, электронный ресурс: <http://vse-apteki.ru/spravka/code5382.htm> (дата обращения 1 сентября 2012 года).
6. Nikhil Sachan Enhancement of Solubility by Solid Dispersion and Inclusion Complexation Methods // Nikhil Sachan, World Applied Journal 11(7): 857-864,2010.

Работа выполнена в рамках Задания Министерства образования и науки РФ НИУ БелГУ № 3.2473.2011 по теме «Технологические аспекты разработки новых составов инновационных лекарственных форм на основе супрамикро/наноструктурированных субстанций».

Рецензенты:

Новиков О. О., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ БелГУ, г. Белгород.

Тохтарь В. К. доктор биологических наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, НИУ БелГУ, г. Белгород.