

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ПОВЫШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ АЦИКЛОВИРА В ВОДЕ

**Е.Т. ЖИЛЯКОВА**  
**О.О. НОВИКОВ**  
**М.Ю. НОВИКОВА**  
**А.С. ТКАЧЕВА**

*Белгородский  
государственный  
национальный  
исследовательский  
университет*

*e-mail: haitelle@gmail.com*

В статье изложены данные об увеличении растворимости ацикловира, который ввиду своей низкой растворимости в воде без супрамикроструктурирования не может быть использован в глазных каплях. Увеличение растворимости ацикловира может быть достигнуто за счет использования солюбилизаторов, в частности, бета-циклодекстрина.

Ключевые слова: ацикловир, бета-циклодекстрин, супрамикроструктурирование, растворимость, фармацевтическая технология, глазные капли, вирусные конъюнктивиты.

Вирусные конъюнктивиты остаются по-прежнему одной из наиболее часто встречающихся нозологий среди воспалительных заболеваний глаз и составляют около 62% от всех вирусных офтальмологических патологий [1]. Для разработки состава лекарственных форм противовирусного действия был проведен предварительный маркетинговый анализ, по результатам которого установлено, что наиболее активной противовирусной фармацевтической субстанцией является ацикловир, который из-за низкой растворимости в воде не может быть использован в глазных каплях [2]. Решение этого вопроса будет иметь практическое значение для фармацевтической промышленности. Поэтому разработка методики повышения растворимости ацикловира является актуальной для создания пролонгированных глазных капель противовирусного действия.

**Материалы и методы исследования:** ацикловир USP27, бета-циклодекстрин, фармакопейный метод, метод супрамикроструктурирования, спектрофотометрический метод, ВЭЖХ.

**Целью** работы является разработка методики повышения растворимости ацикловира для создания пролонгированных глазных капель противовирусного действия.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

- изучение растворимости ацикловира путем супрамикроструктурирования субстанции режимах в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1;
- изучение влияния амплитуды гомогенизации в ультразвуковом гомогенизаторе Bandelin Sonoplus HD 3200 на количество вещества ацикловира, перешедшего в раствор;
- изучение растворимости ацикловира с бета-циклодекстрином при совместном и раздельном супрамикроструктурировании в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1.

На рис. 1 представлен дизайн исследования растворимости ацикловира.



Рис. 1. Дизайн исследования



Как видно из рис. 1, исследование растворимости ацикловира включает четыре этапа. На первом этапе исследования изучали растворимость ацикловира фармакопейным методом по ОФС 42-0049-07 ГФ XII. В ходе исследования установлено, что без супрамикроструктурирования в раствор переходит около 0,6 мг ацикловира из навески.

Одним из эффективных методов повышения растворимости фармацевтических субстанций является супрамикроструктурирование. На втором этапе исследования подбирали условия и режим супрамикроструктурирования навески субстанции ацикловира около 0,1012 г в течение от 5 до 45 минут в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1. Установлено, что оптимальным временем измельчения является 10 минут.

При измельчении навески в течение 10 минут и перемешивании раствора в течение 7 минут при амплитуде 50% в ультразвуковом гомогенизаторе Bandelin Sonoplus HD 3200 количество ацикловира, перешедшего в раствор, составляет около 1,7 мг, что больше на 64,7%, чем при растворении субстанции, не подвергшейся супрамикроструктурированию.

Одним из технологических приемов повышения растворимости является введение солюбилизаторов. Поэтому было продолжено дальнейшее исследование увеличения растворимости ацикловира для создания глазных капель противовирусного действия с наиболее перспективным солюбилизатором —  $\beta$ -циклодекстрином [3].

На третьем этапе исследования изучали растворимость навески ацикловира с бета-циклодекстрином 1:1 (около 0,2 г.) при совместном супрамикроструктурировании в течение от 5 до 60 минут. Количество ацикловира, перешедшего в раствор, изучали методом ВЭЖХ. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Изучение растворимости ацикловира с  $\beta$ -циклодекстрином 1:1 при совместном супрамикроструктурировании от 5 до 60 минут**

Время измельчения, мин.	Площадь пика, $\text{mAU} \cdot \text{S}$
5	1549,52
10	3146,03
15	4625,24
30	5864
45	5650,97
60	4703,11

Как видно из табл. 1, максимальное количество ацикловира, перешедшего в раствор, наблюдается у ацикловира и бета-циклодекстрина, измельченных совместно в течение 30 минут.

На рис. 2 представлена кривая, показывающая зависимость количества ацикловира, перешедшего в раствор, от времени измельчения бета-циклодекстрина и ацикловира.

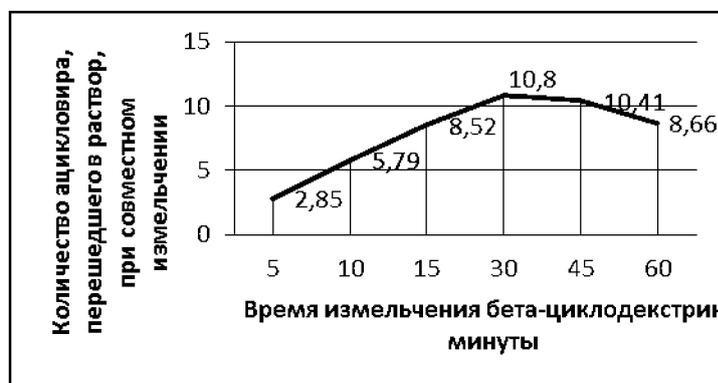


Рис. 2. Зависимость количества ацикловира, перешедшего в раствор, от времени измельчения бета-циклодекстрина и ацикловира при совместном измельчении 1:1



Как видно из рис. 2, при совместном супрамикроструктурировании бета-циклодекстрина и ацикловира в течение 30 минут в раствор переходит максимальное количество ацикловира в соотношении 1:1.

На четвертом этапе исследования изучали растворимость ацикловира, супрамикроструктурированного в течение 10 минут в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1, обладающего наибольшей растворимостью, и супрамикроструктурированного бета-циклодекстрина в течение от 5 до 60 минут в соотношении 1:1 при отдельном измельчении субстанций. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Изучение растворимости ацикловира, супрамикроструктурированного в течение 10 минут, с бета-циклодекстрином, супрамикроструктурированным в течение 10 минут, 1:1**

Время измельчения бета-циклодекстрина, мин.	Площадь пика, mAU*S
5	6203,23
10	6729,33
15	6861,75
30	11765
45	9098,41
60	6328,04

Как видно из табл. 2, наибольшее количество ацикловира, перешедшего в раствор, наблюдается при времени измельчения бета-циклодекстрина в течение 30 минут. Следовательно, оптимальное время супрамикроструктурирования бета-циклодекстрина составляет 30 минут.

На рис. 3 представлена кривая, описывающая зависимость ацикловира, перешедшего в раствор при отдельном измельчении ацикловира и бета-циклодекстрина в соотношении 1:1.



Рис.3. Зависимость количества ацикловира, перешедшего в раствор, от времени измельчения бета-циклодекстрина, в соотношении 1:1

Как видно из рис. 3, при измельчении бета-циклодекстрина в течение 30 минут наблюдается максимальное значение перешедшего в раствор ацикловира, превышающее количество перешедшего в раствор неизмельченного вещества в 36 раз.

На следующем этапе изучения растворимости ацикловира изучали растворимость ацикловира с супрамикроструктурированным бета-циклодекстрином в соотношении 1:2. Полученные данные представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, с увеличением количества бета-циклодекстрина количество перешедшего ацикловира в раствор снижается, при этом при супрамикроструктурировании бета-циклодекстрина в течение 30 минут наблюдается максимальное количество перешедшего в раствор ацикловира при данном соотношении субстанций.



Таблица 3

**Изучение растворимости ацикловира,  
супрамикроструктурированного в течение 10 минут,  
с супрамикроструктурированным  $\beta$ -циклодекстрином 1:2**

Время измельчения $\beta$ -циклодекстрина, мин.	Площадь пика, $\text{mAU} \cdot \text{S}$
5	3986,85
10	4832,97
15	7655,84
30	7819,91
45	4500,86
60	2239,98

Следовательно, соотношение ацикловира и  $\beta$ -циклодекстрина 1:2 при времени измельчения ацикловира в течение 10 минут и  $\beta$ -циклодекстрина в течение 30 минут использовать нецелесообразно.

На рис. 4 представлена кривая, описывающая зависимость изменения количества перешедшего в раствор ацикловира от времени измельчения ацикловира и бета-циклодекстрина в соотношении 1:2.



Рис. 4. Зависимость изменения количества перешедшего в раствор ацикловира от времени измельчения бета-циклодекстрина в соотношении 1:2

Как видно из рис. 4, оптимальное время измельчения бета-циклодекстрина составляет 30 минут, так как при соотношении 1:2 ацикловира и бета-циклодекстрина максимальное количество ацикловира переходит в раствор при данном времени супрамикроструктурирования.

На следующем этапе исследования уменьшили массу навески  $\beta$ -циклодекстрина и исследовали растворимость ацикловира и  $\beta$ -циклодекстрина в соотношении 1:0,5. Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Изучение растворимости ацикловира,  
супрамикроструктурированного в течение 10 минут,  
и супрамикроструктурированного  $\beta$ -циклодекстрина 1:0,5**

Время измельчения $\beta$ -циклодекстрина, мин.	Площадь пика, $\text{mAU} \cdot \text{S}$
5	4435,13
10	8227,71
15	8571,4
30	9878,12
45	6159,75
60	4271,56

Как видно из табл. 4, максимальное количество ацикловира переходит в раствор при супрамикроструктурировании  $\beta$ -циклодекстрина в течение 30 минут, около 17,94

мг из навески около 100 мг, что несколько меньше, чем при соотношении ацикловира и бета-циклодекстрина 1:1. Поэтому соотношение 1:0,5 использовать нецелесообразно.

На рис. 5 представлена кривая, показывающая зависимость количества ацикловира, перешедшего в раствор, от времени измельчения ацикловира и бета-циклодекстрина при соотношении 1:0,5.



Рис.5. Зависимость количества перешедшего в раствор ацикловира от времени измельчения бета-циклодекстрина при соотношении 1:0,5

Как видно из рис. 5, максимальное количество ацикловира при данном соотношении также переходит в раствор при измельчении бета-циклодекстрина в течение 30 минут в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1. Следовательно, оптимальным временем измельчения бета-циклодекстрина является 30 минут.

Установлено, что максимальное количество ацикловира переходит в раствор при раздельном супрамикроструктурировании ацикловира в течение 10 минут и супрамикроструктурировании бета-циклодекстрина в течение 30 минут при соотношении субстанций 1:1 в вибрационной шаровой мельнице МЛ-1 и составляет около 21,67 мг, что превышает растворимость субстанции, не подвергнутой супрамикроструктурированию, в 36 раз, и растворимость субстанции, подвергнутой измельчению в течение 10 минут без бета-циклодекстрина, в 13 раз, что является перспективным для создания глазных капель противовирусного действия на основе ацикловира.

*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 субмикро/наноструктурированных субстанций».*

#### Литература

1. Уфимский НИИ глазных болезней: статистика заболеваемости вирусными конъюнктивитами [Электронный ресурс] – Режим обращения: <http://ufaeyeinstitute.ru/group9/page133/> (20.03.2012 г.)
2. Изучение ассортимента противовирусных глазных лекарственных форм / Е.Т. Жиликова, М.Ю. Новикова, О.О. Новиков, А.С. Ткачева, Д.В. Придачина // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 1. – С. 179-183.
3. Nikhil K. Sachan. Enhancement of Solubility of Acyclovir by Solid Dispersion and Inclusion Complexation Methods / Nikhil K. Sachan, Seema Pushkar, S.S. Solanki [and all.]/ *University, Kanpur World Applied Sciences Journal*. – 2010. – № 11 (7). – P. 857-864.

## DEVELOPMENT OF METHODS OF INCREASING SOLUBILITY OF ACYCLOVIR IN WATER

**E.T. ZHILYAKOVA, O.O. NOVIKOV  
M.Yu. NOVIKOVA, A.S. TKACHEVA**

*Belgorod National Research University*

*e-mail: haitelle@gmail.com*

In the review the data on the increase of solubility of acyclovir have been presented. The acyclovir has a low solubility in water and without supramicrostructured acyclovir can't be used in eye drops. The increase in solubility of acyclovir can be achieved through the use of solubilizers, in particular, beta-cyclodextrin.

Key words: acyclovir, betacyclodextrin, supramicrostructured, solubility, pharmaceutical technology, eye drops, viral conjunctivitis.