

Разработка состава и стандартизация суппозиторий, содержащих композицию противовирусного действия

А.Ю. Саенко¹, Э.Ф. Степанова¹, Д.С. Лазарян¹, А.Ю. Петров², И.Я. Куль¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ;
Российская Федерация, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11;

²Уральская государственная медицинская академия;
Российская Федерация, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Саенко Анна Юрьевна – преподаватель кафедры фармации ФПО Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ МЗ РФ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (918) 766-49-52. E-mail: anitakool@mail.ru

Степанова Элеонора Федоровна – профессор кафедры фармацевтической технологии и медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ МЗ РФ, доктор фармацевтических наук. Тел.: +7 (928) 919-83-35. E-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Лазарян Джон Седракович – заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ МЗ РФ, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: 7 (928) 305-80-69. E-mail: s.lazaryan@rmedpharm.ru

Петров Александр Юрьевич – профессор кафедры фармации Уральского государственного медицинского университета, доктор фармацевтических наук. Тел.: +7 (912) 241-59-18. E-mail: uniitmp@yandex.ru

Куль Ирина Яковлевна – старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ МЗ РФ, кандидат фармацевтических наук, доцент. Тел.: +7 (918) 766 49 51. E-mail: irinakool@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. В медицинской практике широко применяется препарат противовирусного действия «Ацикловир». В последние годы на отечественном фармацевтическом рынке появился новый противовирусный препарат «Риамиловир».

Цель исследования – разработка суппозиторий, содержащих 2 противовирусных препарата: «Ацикловир» и «Риамиловир».

Методы. В работе использованы следующие методы: тонкослойная хроматография, спектрофотометрия, диализ через полупроницаемую мембрану, статистическая обработка результатов.

Результаты. Выбран состав основ и вспомогательных веществ: в аптечных условиях рекомендуется использовать основу масло какао и азросил, в промышленном производстве – ПЭО и глицирам. Идентификацию компонентов осуществляли с помощью метода тонкослойной хроматографии (ТСХ), количественное определение – методом спектрофотометрии, который позволяет определять оба компонента в одной навеске.

Заключение. Разработан состав суппозиторий, содержащих 2 противовирусных препарата: «Ацикловир» и «Риамиловир». Предложена методика идентификации компонентов методом ТСХ и количественного спектрофотометрического определения.

Ключевые слова: суппозитории, ацикловир, риамиловир, спектрофотометрия, тонкослойная хроматография.

Для цитирования. Саенко А.Ю., Степанова Э.Ф., Лазарян Д.С., Петров А.Ю., Куль И.Я. Разработка состава и стандартизация суппозиторий, содержащих композицию противовирусного действия. Фармация, 2019; 68 (3): 28–32. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-03-05>

DESIGN AND STANDARDIZATION OF THE COMPOSITION OF SUPPOSITORIES CONTAINING ANTIVIRAL COMPONENTS

A.Yu. Saenko¹, E.F. Stepanova¹, D.S. Lazaryan¹, A.Yu. Petrov², I.Ya. Kul¹

¹Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch, Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Pr., Pyatigorsk 357532, Russian Federation;

²Ural State Medical Academy; 3, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anna Yu. Saenko – teacher of the Department of pharmacy FPO Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute—a branch of the VSTU MOH, candidate of pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (918) 766-49-52. E-mail: anitakool@mail.ru/

Eleonora F. Stepanova – Professor of pharmaceutical technology and medical biotechnology Department of Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute – branch of the Volga State medical University. doctor of pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (928) 919-83-35. E-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

John S. Lazaryan – head of the Department of pharmaceutical and Toxicological chemistry of Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute-branch of the VSTU of the Russian Federation, doctor of pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (928) 305-80-69. E-mail: s.lazaryan@pmedpharm.ru

Alexander Yu. Petrov – Professor of the Department of pharmacy of the Ural state medical University, doctor of pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (912) 241-59-18. E-mail: uniitmp@yandex.ru

Irina Ya. Kul – senior lecturer of the Department of pharmaceutical and Toxicological chemistry of Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute-a branch of the Volga State medical University, candidate of pharmaceutical Sciences, associate Professor. Tel.: +7 (918) 766-49-51. E-mail: irinakool@mail.ru

SUMMARY

Introduction. The antiviral drug Acyclovir is widely used in medical practice. The new antiviral drug Ryamilovir has recently appeared on the Russian pharmaceutical market.

Objective: to design suppositories containing 2 antiviral drugs: Acyclovir and Ryamilovir.

Methods. The investigation used the following methods: thin layer chromatography (TLC), spectrophotometry, semipermeable membrane dialysis, and statistical processing of the results.

Results. The composition of bases and excipients was selected: it is recommended to use cocoa butter and aerosil as a suppository base under pharmacy conditions and polyethylene oxide and glyciram under production-line conditions. Components were identified using TLC and quantified by spectrophotometry, which allows one to determine both components in one sample.

Conclusion. The composition of the suppositories containing 2 antiviral drugs Acyclovir and Ryamilovir was designed. A procedure was proposed to identify components using TLC and quantitative spectrophotometric determination.

Key words: suppositories, acyclovir, ryamilovir, spectrophotometry, thin layer chromatography.

For citation: Saenko A.Yu., Stepanova E.F., Lazaryan D.S., Petrov A.Yu., Kul I.Ya. Design and standardization of the composition of suppositories containing antiviral components. Farmatsiya (Pharmacy), 2019; 68 (3): 28–32. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-03-05>

Введение

В медицинской практике в качестве противовирусного средства широко применяется ацикловир для лечения вируса герпеса, опоясывающего лишая, ветряной оспы [1]. Выпускают его в виде таблеток по 200, 400 мг; мазей 5% для наружного применения; мазей 3% глазных (Герпферон, Виролекс, Зовиракс и др.). Недостаток применения ацикловира – возможные аллергические реакции, желудочно-кишечные расстройства и др. В последние годы на отечественном фармацевтическом рынке появился новый препарат «Риамилловир», синтезированный в Уральском институте органического синтеза (Екатеринбург) и обладающий широким спектром противовирусного действия [2]. Общее количество противовирусных препаратов в Государственном реестре РФ сравнительно невелико и составляет 0,74% [3]. Разработка суппозитория, содержащего сочетание 2 противовирусных препаратов, позволит усилить фармакологическое действие, снизить дозы, а применение суппозитория позволит избежать раздражающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования – разработка суппозитория, содержащего по 0,05 г ацикловира и риамилловира.

Материал и методы

В работе использованы следующие методы: спектрофотометрия, хроматография в тонком слое сорбента, диализ через полупроницаемую мембрану, статистическая обработка результатов.

При выборе основ использованы: комплексная жировая основа (КЖО) – сплав жира кондитерского 50%, масла какао 30%, парафина 17%, эмульгатора Т-2 3%; полиэтиленоксидная основа (ПЭО); масло какао; витепсол; твердый жир; суппоцир; вспомогательные вещества – аэросил, глицирам, эмульгатор Т-2.

Идентификацию компонентов в суппозиториях проводили методом хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ). Использованы системы, содержащие полярные и неполярные растворители, детектирование осуществляли в УФ-свете при длине волны 365 нм.

Представление данных проводили с учетом общепринятых рекомендаций [4].

Результаты и обсуждение

Диализной средой выбран 1,5% раствор натрия гидрокарбоната, рН которого соответствует значению рН кишечного сока. Отбор проб проводили через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин. Процесс высвобождения контролировали по количеству

риамиловира., перешедшего в раствор. Для этого измеряли оптическую плотность диализата в максимуме поглощения риамиловира. при длине волны 371 нм. Ацикловир не мешает анализу, так как в этой области не поглощает свет.

Установлено, что наибольшее количество риамиловира высвобождается из основ ПЭО и масло какао (рис. 1).

Результаты выбора вспомогательных веществ (рис. 2, 3) показали, что большее количество препарата переходит в диализную среду из масла какао в присутствии аэросила, а из основы ПЭО в сочетании с глицирамом.

При проведении ТСХ в качестве оптимальной была выбрана система: этанол 96% – хлороформ – раствор аммиака 25% (70:40:20). В УФ-свете (365 нм) ацикловир и риамиловир обнаруживались в виде темных пятен на фиолетовом фоне. Значения R_f составляет для ацикловира $0,58 \pm 0,01$; для риамиловира $0,93 \pm 0,01$. Установлен предел обнаружения лекарственных веществ, который составляет 1 мкг – для ацикловира и 0,3 мкг – для риамиловира.

Для разработки методики количественного определения компонентов изучены спектры поглощения лекарственных веществ (см. рис. 4). Установлено, что оба лекарственных препарата хорошо растворимы в 0,1 М растворе натрия гидроксида [5, 6], который был избран в качестве растворителя для количественного определения.

Риамиловир в щелочной среде имеет максимальное светопоглощение в виде полосы в области 400–435 нм, ацикловир в этой области не поглощает свет. Следовательно, количественное определение риамиловира можно проводить методом изолированной адсорбции при длине волны 430 нм,

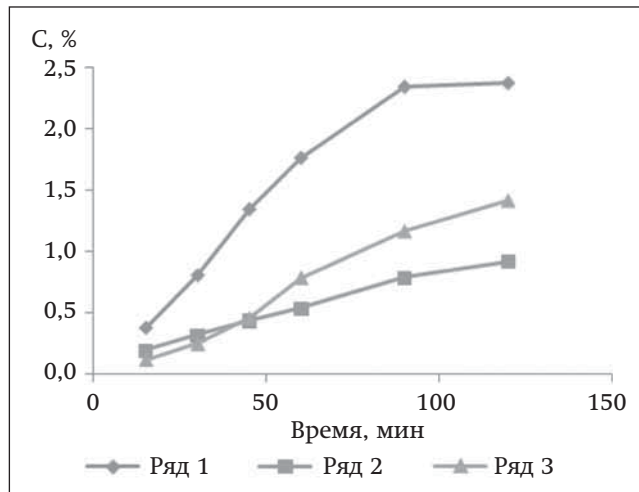


Рис. 2. Результаты высвобождения риамиловира из суппозиторий с маслом какао в присутствии вспомогательных веществ: 1 – аэросил; 2 – эмульгатор Т-2; 3 – глицирам
Fig. 2. Results of riamilovir release from suppositories with cacao butter in the presence of excipients: 1 – aerosil; 2 – T-2 emulsifier; 3 – glycerol

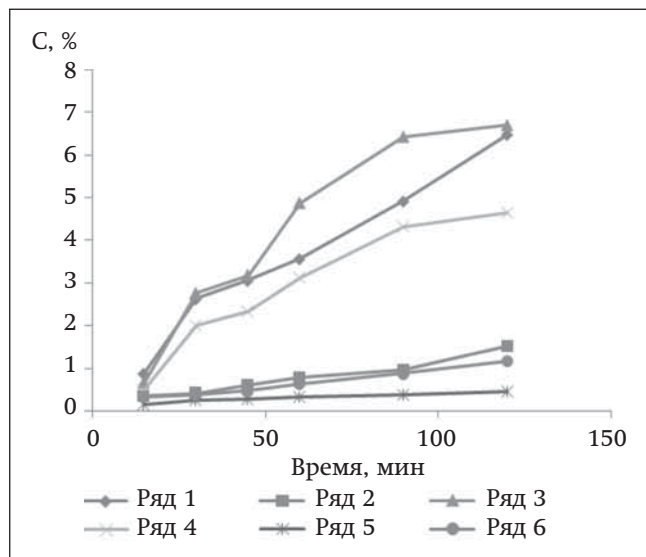


Рис. 1. Результаты высвобождения риамиловира из основ: 1 – ПЭО; 2 – КЖО; 3 – масло какао; 4 – витепсол; 5 – твердый жир; 6 – суппозир
Fig. 1. Results of riamilovir release from the bases: 1 – polyethylene oxide; 2 – complex fatty base; 3 – cocoa butter; 4 – witepsol; 5 – hard fat; 6 – suppicire

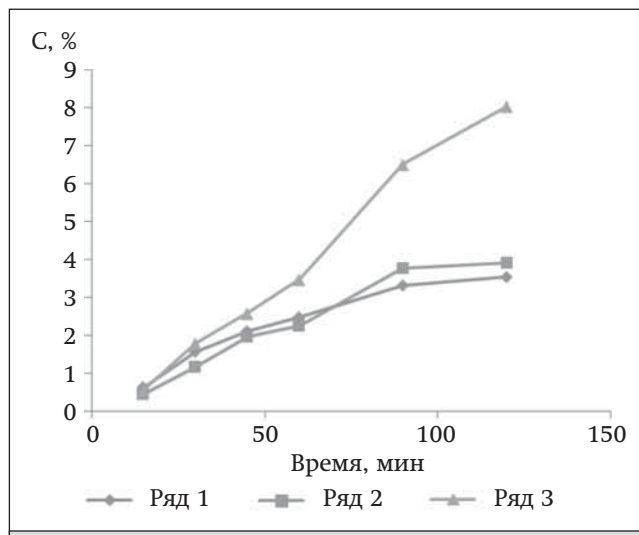


Рис. 3. Результаты высвобождения риамиловира из суппозиторий с основой ПЭО в присутствии вспомогательных веществ: 1 – аэросил; 2 – эмульгатор Т-2; 3 – глицирам
Fig. 3. Results of riamilovir release from suppositories with the polyethylene oxide base in the presence of excipients: 1 – aerosil; 2 – T-2 emulsifier; 3 – glycerol

а ацикловира в его максимуме при 266 нм, учитывая поглощение в этой области риамиловира [7].

Для разработки методики количественного определения был рассчитан удельный показатель поглощения риамиловира в максимуме ацикловира при длине волны 266 нм [8], величина которого составляет 344 ± 5 .

Методика количественного определения компонентов суппозиторий. Точную навеску измельченных суппозиторий (около 2,0000 г) переносили в коническую колбу объемом 100 мл, прибавляли растворитель – 30 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, расплавляли на водяной бане, тщательно перемешивали. Раствор охлаждали, содержимое фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл. Обработку повторяли еще 2 раза такими же порциями растворителя, полученные извлечения фильтровали в ту же мерную колбу и доводили растворителем до метки (раствор А).

1 мл раствора А переносили в другую мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили тем же растворителем до метки (раствор Б). Измерение оптической плотности раствора Б проводили при длинах волн 266 нм (A_1) и 430 нм (A_2).

Расчет. Содержание риамиловира рассчитывали по оптической плотности при длине волны 430 нм по формуле:

$$X_{\text{три}} = \frac{A_2 \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P}{A_0 \cdot a_x \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{A_2 \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot a_x},$$

где A_2 – оптическая плотность анализируемого раствора при длине волны 430 нм; A_0 – оптическая плотность раствора СО риамиловира при длине волны 430 нм; a_0 – навеска СО риамиловира, г; a_x – навеска суппозиторной массы, взятая для анализа, г; P – средняя масса суппозитория, г.

Для расчета количества ацикловира измеряли оптическую плотность анализируемого раствора и раствора СО ацикловира при длине волны 266 нм. Так как риамилонир тоже поглощает свет при длине волны 266 нм, то его оптическая плотность в этом случае будет равна:

$$X_{\text{три}} = \frac{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot X_{\text{три}}}{100} = \frac{344 \cdot X_{\text{три}}}{100} = 3,44 \cdot X_{\text{три}}$$

Расчет содержания ацикловира выполняли по формуле:

$$X_{\text{три}} = \frac{(A_1 - 3,44 \cdot X_{\text{три}}) \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_0 \cdot 1 \cdot P}{A_0 \cdot a_x \cdot 1 \cdot 100 \cdot 100},$$

$$= \frac{(A_1 - 3,44 \cdot X_{\text{три}}) \cdot a_0 \cdot P}{A_0 \cdot a_x},$$

где A_2 – оптическая плотность анализируемого раствора при длине волны 266 нм; A_0 – оптическая плотность раствора СО ацикловира; a_0 – навеска СО ацикловира, г; a_x – навеска суппозиторной массы, взятая для анализа, г; P – средняя масса суппозитория, г.

Приготовление раствора СО риамиловира/ацикловира. Точную навеску СО препарата (0,0500 г) переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и добавляли 30 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. Раствор перемешивали до полного растворения лекарственного вещества и доводили до метки тем же растворителем (раствор А). В другую мерную колбу объемом 100 мл помещали 1,0 мл раствора А и доводили 0,1 М раствором натрия гидроксида до метки (раствор Б). Измеряли оптическую плотность раствора СО риамиловира (0,0005%) при длине волны 430 нм, СО ацикловира (0,0005%) – при длине волны 266 нм.

Разработанная методика применялась для определения риамиловира и ацикловира в опытных образцах суппозиторий (см. табл. 1, 2). Относительная погрешность определения риамиловира в суппозиториях не превышала $\pm 1,91\%$, ацикловира – не более $\pm 1,59\%$.

Преимуществом данной методики является возможность определения количественного содержания обоих ингредиентов в одной навеске. Методика отличается экономичностью и специфичностью.

Заключение

Разработан состав суппозиторий, содержащих 2 противовирусных препарата – «Ацикло-

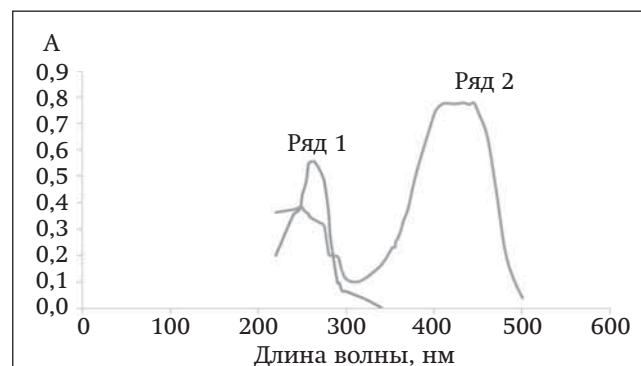


Рис.4. Спектры поглощения в 0,1 М растворе натрия гидроксида 0,001% растворов: 1 – ацикловир; 2 – риамиловир
Fig. 4. Absorption spectra in 0.1 M solution of sodium hydroxide with addition of 0.001% solutions of: 1 – acyclovir; 2 – gyanilovir

**Результаты определения риамиловира
в суппозиториях при длине волны 430 нм**

**Results of ryamilovir determination
in suppositories at a wavelength of 430 nm**

A_x	Навеска, г	A_o	Средняя масса суппозитория, г	Найдено, г	Метрологические характеристики
0,351	2,0014	0,347	1,9233	0,0486	$\bar{X}=0,0491$ $S=0,00089$ $S_x=0,000365$ $\Delta H=0,00094$ $\varepsilon=\pm 1,91\%$
0,353	2,0243			0,0483	
0,355	2,0119			0,0489	
0,349	1,9983			0,0484	
0,363	1,9902			0,0505	
0,361	1,9987			0,0500	

**Результаты определения ацикловира
в суппозиториях при длине волны 266 нм**

**Results of acyclovir determination
in suppositories at a wavelength of 266 nm**

A_x	Навеска, г	A_o	Средняя масса суппозитория, г	Найдено, г	Метрологические характеристики
0,454	2,0014	0,275	1,9233	0,0502	$\bar{X}=0,0495$ $S=0,00075$ $S_x=0,00031$ $\Delta H=0,00079$ $\varepsilon=\pm 1,59\%$
0,451	2,0243			0,0493	
0,455	2,0119			0,0499	
0,453	1,9983			0,0503	
0,449	1,9902			0,0484	
0,452	1,9987			0,0490	

вир» и «Риамиловир»; выбран состав основы и вспомогательных веществ. Разработана методика идентификации компонентов методом тонкослойной хроматографии. Для количественного определения выбран метод спектрофотометрии, который позволяет определять оба компонента в одной навеске. Относительная погрешность анализа риамиловира не превышает $\pm 1,91\%$, ацикловира – $\pm 1,59\%$.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Таблица 1

Table 1

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010; 1216.
2. Мельникова О.А., Петров А.Ю., Уломский Е.Н., Кинев М.Ю., Зырянов В.А. Современные подходы к созданию противовирусных средств. Екатеринбург: УГМУ, 2014; 191.
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
4. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011: 39.
5. ФС 42-0221-07. Ацикловир.
6. ФСП 000279-141-211. Триазавирин
7. Саенко А.Ю., Степанова Э.Ф., Петров А.Ю., Куль И.Я. Валидационная оценка методик анализа суппозиториев с диклофенаком натрия и кислотой ацетилсалициловой. Фундаментальные исследования, 2013; 10 (12): 2710–4.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII изд. Т. 1. М.: МЗ РФ, 2015; 1294.

Таблица 2

Table 2

References

1. Mashkovskiy M. D. Medicines. Moscow: Novaya volna, 2010; 1216. (in Russian).
2. Melnikova O.A., Petrov A.Yu., Ulomsky E.N., Kinev M.Yu., Zyryanov V. A. Modern approaches to the creation of antiviral agents. Ekaterinburg: USMU, 2014; 191 (in Russian).
3. State register of medicines [Electronic resource]. Access mode: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russian).
4. Mamaev A.N., Kudlay D.A. Data visualization in presentations, reports, and studies. – Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2011: 39.
5. FS 42-0221-07. Acyclovir (in Russian).
6. FSP 000279-141-211. Triazavirin (in Russian).
7. Saenko A.Yu., Stepanova E.F., Petrov A.Yu., Kul I.Ya. Validation evaluation of methods of analysis of suppositories with sodium diclofenac and acetylsalicylic acid. Fundamental'nye issledovaniya, 2013; 10 (12): 2710–4 (in Russian).
8. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII ed. Vol. 1. Moscow: MZ RF, 2015; 1294 (in Russian).

Поступила 28 июня 2018 г.

Received 28 June 2018

Принята к публикации 14 октября 2018 г.

Accepted 14 October 2018