

УДК 615.454.1:53.087.22:54.063

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.219>

В. І. Гриценко, Л. С. Кієнко, Л. О. Бобрицька

Національний фармацевтичний університет

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ У СКЛАДІ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ

Актуальність. Лікування захворювань, викликаних вірусами, є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Тому на теперішній час важливим завданням фармацевтичної та медичної науки є створення нових противірусних лікарських препаратів вітчизняного виробництва.

Мета роботи. Дослідження фізико-хімічних характеристик субстанцій мірамистин та ацикловір.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були субстанції мірамистин та ацикловір. Дослідження розчинності, фракційного складу та мікроскопію проводили за методиками Державної фармакопеї України.

Результати та їх обговорення. Отримані результати розчинності порошку мірамистин показали, що він розчинний в більшості розчинників; розмір частинок становить 0,01-3,5 мкм; рівномірний розподіл частинок простежується у воді очищеній, етанолі 96 % та ПЕО-400; основну частину порошку складають частинки розміром 0,3 мкм. Встановлено, що порошок субстанції ацикловір дуже мало розчинний в більшості розчинників; розмір частинок коливається від 0,3 до 1,3 мкм; рівномірний розподіл частинок спостерігається в олії кукурудзяній, воді очищеній та ПГ; основну фракцію порошку ацикловір складають агломерати частинок розміром 0,2 мкм.

Висновки. Проведені фізико-хімічні дослідження субстанцій мірамистин та ацикловір у складі м'якої лікарської форми противірусної дії.

Ключові слова: мірамистин; ацикловір; фізико-хімічні властивості; мікроскопічний аналіз; м'яка лікарська форма

V. Hrytsenko, L. Kienko, L. Bobrytska

National University of Pharmacy

Physico-chemical research of active pharmaceutical ingredients in soft dosage form with the antiviral effect

Topicality. Treatment of diseases caused by viruses is one of the topical problems of modern medicine and health care in general. Therefore, today the important task of pharmaceutical and medical science is the creation of new antiviral drugs of domestic production.

Aim. To study physico-chemical characteristics of miramistin and acyclovir.

Materials and methods. The objects of the study were such substances as miramistin and acyclovir. The study of solubility, fractional composition and microscopy were carried out according to methods of the state Pharmacopoeia of Ukraine.

Results and discussion. The obtained results of the miramistin powder solubility showed its solubility in most solvents; the size of the particles is 0.01-3.5 microns; uniform distribution of particles can be traced in purified water, ethanol 96 % and PEO-400; the main part of the powder is 0.3 mm in size. It has been established that acyclovir substance is very soluble in most solvents; the particle size ranges from 0.3 to 1.3 microns; uniform particle distribution is observed in corn oil, purified water and PG; the main fraction of the acyclovir powder is agglomerates of 0.2 mm particles.

Conclusions. The physico-chemical research of the substances miramistin and acyclovir in soft dosage form with the antiviral activity were conducted.

Key words: miramistin; acyclovir; physico-chemical properties; microscopic analysis; soft dosage form

В. И. Гриценко, Л. С. Киенко, Л. А. Бобрицкая

Национальный фармацевтический университет

Физико-химические исследования активных фармацевтических ингредиентов в составе мягкой лекарственной формы противовирусного действия

Актуальность. Лечение заболеваний, вызванных вирусами, является одной из актуальных проблем современной медицины и здравоохранения в целом. Поэтому сегодня важной задачей фармацевтической и медицинской науки является создание новых противовирусных лекарственных препаратов отечественного производства.

Цель работы. Исследование физико-химических характеристик субстанций мирамистин и ацикловір.

Материалы и методы. Объектами исследования явились субстанции мирамистин и ацикловір. Исследования растворимости, фракционного состава и микроскопию проводили по методикам Государственной фармакопеи Украины.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты растворимости порошка мирамистин показали, что он растворим в большинстве растворителей; размер частиц составляет 0,01-3,5 мкм; равномерное распределение частиц прослеживается в воде очищенной, этаноле 96 % и ПЭО-400; основную часть порошка составляют частицы размером 0,3 мм. Установлено, что порошок субстанции ацикловір очень мало растворим в большинстве растворителей; размер частиц колеблется от 0,3 до 1,3 мкм; равномерное распределение частиц наблюдается в масле кукурузном, воде очищенной и ПГ; основную фракцию порошка ацикловір составляют агломераты частиц размером 0,2 мм.

Выводы. Проведены физико-химические исследования субстанций мирамистин и ацикловір в составе мягкой лекарственной формы противовирусного действия.

Ключевые слова: мирамистин; ацикловір; физико-химические свойства; микроскопический анализ; мягкая лекарственная форма

ВСТУП

Найбільш розповсюдженими вірусними захворюваннями є патології, викликані вірусами герпесу, імунodefіциту людини, гепатитів, грипу тощо [1, 2]. На теперішній час сучасна медицина не має високоефективних методів лікування вірусних захворювань, які дозволяють повністю елімінувати вірус з організму людини і проявляють багатовекторну дію на патологічний процес. З огляду на це пошук і застосування субстанцій, що виявляють багатоспрямовану активність у лікуванні вірусних інфекцій, – актуальне завдання сьогодення.

Мірамістин відноситься до групи катіонних поверхнево-активних речовин, а саме четвертинних амонієвих сполук [3]. Він не чинить канцерогенної, місцевої подразнювальної дії, має низький рівень токсичності. Встановлено, що мірамістин проявляє антимікробну активність на ранніх етапах інфекційного процесу; в його основі дії лежить запобігання адсорбції та пенетрації вірусу в клітини хазяїна [4].

Мірамістин проявляє імуноад'ювантну дію (посилення захисних реакцій та регенераторних процесів внаслідок активації клітинної та гуморальної імунної відповідей), підвищує захисні реакції організму за рахунок активації фагоцитів, посилює процеси регенерації та епітелізації, протизапальна дія здійснюється за рахунок активації фібринолізу у вогнищі запалення [5].

В основі біологічної дії мірамістину лежить його безпосередній вплив на мембрани клітин мікроорганізмів. Механізм дії полягає у гідрофобній взаємодії молекул мірамістину з ліпідними мембранами мікроорганізмів, що призводить до їх фрагментації та руйнування. Неполарна частина молекули мірамістину, занурюючись у гідрофобну частину мембрани, руйнує надмембранний шар та розриває мембрану мікроорганізму. Катіонний радикал мірамістину нейтралізує заряд клітинної стінки [6].

Ацикловір активно вибірково впливає на віруси простого герпесу 1-го та 2-го типу, Епштейна-Барра і цитомегаловірус. Він конкурентно взаємодіє з вірусною тимідинкіназою та послідовно фосфорилується з утворенням моно-, ди- і трифосфату (останній інгібує ДНК-полімеразу і зупиняє реплікацію). При герпесі запобігає утворенню нових елементів висипу, знижує ймовірність шкірної дисемінації та вісцеральних ускладнень, прискорює утворення епідермісу, знижує біль у гострій фазі патологічного процесу [7-9].

Одними з найбільш прийнятних у лікуванні герпетичних уражень шкіри і зручних у застосуванні лікарських препаратів є м'які лікарські форми. Перевагами трансдермального шляху введення ліків є висока біодоступність, забезпечення необхідної концентрації діючих речовин у місці нанесення, відсутність залежності від часу прийому їжі та рН вмісту шлунка, зручність у застосуванні, зниженні ефекту пресистемного метаболізму в печінці.

Метою нашої роботи стало дослідження фізико-хімічних характеристик субстанцій мірамістин та ацикловір у складі м'якої лікарської форми проти-вірусної дії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами дослідження стали субстанції мірамістин та ацикловір.

Фізико-хімічні властивості діючих речовин впливають на вибір складу та технології лікарської форми. Для отримання ефективного препарату необхідний раціональний підхід до способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) в основу. Тому вивчення розчинності діючих речовин та проведення їх мікроскопічного аналізу є необхідними для визначення властивостей об'єктів дослідження.

Мікроскопічний аналіз проводили за допомогою лабораторного мікроскопу «Konus-Akademy», оснащеного відеокамерою ScopeTek DCM510. Для візуалізації отриманих зображень використовували програмне забезпечення ScopePhoto™ (version 3.0.12.498).

Розміри частинок вимірювали при спостереженні окремих полів зору, які вибирають на пробі досліджуваного порошку, пересуваючи його на величину, більшу за діагональ прямокутника або діаметра кола, що обмежує поле зору. Площа, на якій проводили вимірювання, і кількість частинок дорівнюють при спостереженні окремих полів зору сумі їх площ. Визначення частинок на окремих полях зору здійснювали за допомогою отриманих зображень шляхом вимірювання максимальної хорди в горизонтальному або вертикальному напрямках. Частинку вважали належною до розглянутого поля, якщо вона знаходилась на одній з половинок меж.

Дослідження розчинності, фракційного складу та мікроскопію проводили за методиками Державної фармакопеї України [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В якості розчинників були використані гліцерин, ПЕО-400, олія кукурудзяна, пропіленгліколь, етанол 96 %, вода очищена. Результати розчинності порошків наведені в таблиці.

Як видно з даних таблиці, розчинність субстанцій залежить від виду розчинника. Розчинність порошку мірамістин збільшується в ряду олія кукурудзяна – ПЕО-400 – ПГ – гліцерин – вода очищена – етанол 96 %. Ацикловір дуже мало розчинний в гліцерині, ПЕО-400, олії кукурудзяній, етанолі 96 % та мало розчинний в пропіленгліколі (ПГ) і воді очищеній.

З метою забезпечення належних біофармацевтичних властивостей лікарського засобу необхідне введення до складу препарату діючих речовин з оптимальним розміром частинок. Тому наступним етапом нашої роботи стало вивчення фракційного складу діючих АФІ. Для визначення був використаний мікроскопічний метод аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ РОЗЧИННОСТІ СУБСТАНЦІЙ МІРАМІСТИН ТА АЦИКЛОВІР

Розчинник	Розчинність	
	мірамістин	ацикловір
Гліцерин	розчинний (1 : 15)	дуже мало розчинний (1 : 7000)
ПЕО-400	мало розчинний (1 : 700)	дуже мало розчинний (1 : 8000)
Олія кукурудзяна	практично не розчинний (1 : 12000)	дуже мало розчинний (1 : 5000)
Пропіленгліколь	розчинний (1 : 20)	мало розчинний (1 : 600)
Етанол 96 %	дуже легко розчинний (1 : 1)	дуже мало розчинний (1 : 6000)
Вода очищена	легко розчинний (1 : 5)	мало розчинний (1 : 500)

Аналіз результатів досліджень розміру частинок субстанції мірамістин в різних розчинниках показав, що розмір частинок коливається від 0,01 до 3,5 мкм (рис. 1).

За результатами мікроскопічних досліджень субстанції у воді очищеній (рис. 1а) та етанолі 96 % (рис. 1б) встановлено, що субстанція являє собою дрібнодисперсний порошок з розміром частинок 0,01 мкм. В ПГ розмір частинок становить 0,2-0,3 мкм (рис. 1в). Встановлено, що у гліцерині (рис. 1г) та в ПЕО-400 (рис. 1д) розмір частинок становить 0,2-0,7 мкм та 0,4-0,9 мкм відповідно. Найбільший розмір частинок порошку спостерігається в розчиннику, а саме олії кукурудзяній (3,0-3,5 мкм).

Результати проведених мікроскопічних досліджень порошку мірамістин показали, що розміри частинок збільшуються в ряду вода очищена – етанол 96 % – ПГ – гліцерин – ПЕО-400 – олія кукурудзяна. Рівномірний розподіл частинок спостерігається у воді очищеній, етанолі 96 % та ПЕО-400.

За результатами проведених досліджень субстанції ацикловір було встановлено, що розмір частинок

у досліджуваних розчинниках коливається від 0,3 до 1,3 мкм (рис. 2).

Як видно з рис. 2а і 2б, найменший розмір частинок субстанції ацикловіру спостерігається в суспензіях з олією кукурудзяною (0,3-0,5 мкм) та водою очищеною (0,3-0,7 мкм). У даних розчинниках субстанція являє собою дрібнодисперсний порошок розміром від 0,3 до 0,7 мкм.

На рис. 2в і 2г наведені фотографії частинок субстанції ацикловір в ПГ і в ПЕО-400. Аналіз даних показав, що розмір частинок коливається від 0,4-0,7 мкм до 0,4-1,0 мкм.

Встановлено, що в етанолі 96 % (рис. 2д) та гліцерині (рис. 2е) частинки мають приблизно однаковий розмір (0,5-1,0 мкм та 0,5-1,3 мкм відповідно). Результати проведених досліджень розподілу частинок свідчать, що найбільш рівномірно частинки розподіляються в олії кукурудзяній, воді очищеній та ПГ.

Отримані дані з дослідження фракційного складу порошку мірамістин дозволяють зробити висновок, що основну фракцію складають агрегати частинок розміром 0,3 мкм – 43 % (рис. 3). Це можна пояс-

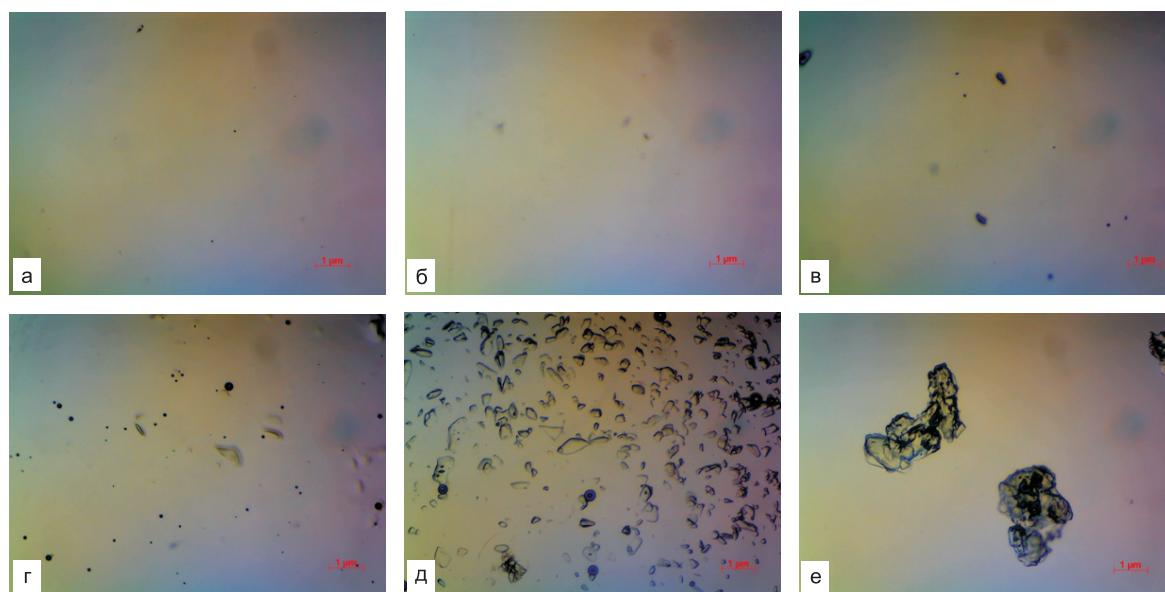


Рис. 1. Суспензії мірамістину в різних розчинниках: а – вода очищена; б – етанол 96 %; в – ПГ; г – гліцерин; д – ПЕО-400; е – олія кукурудзяна

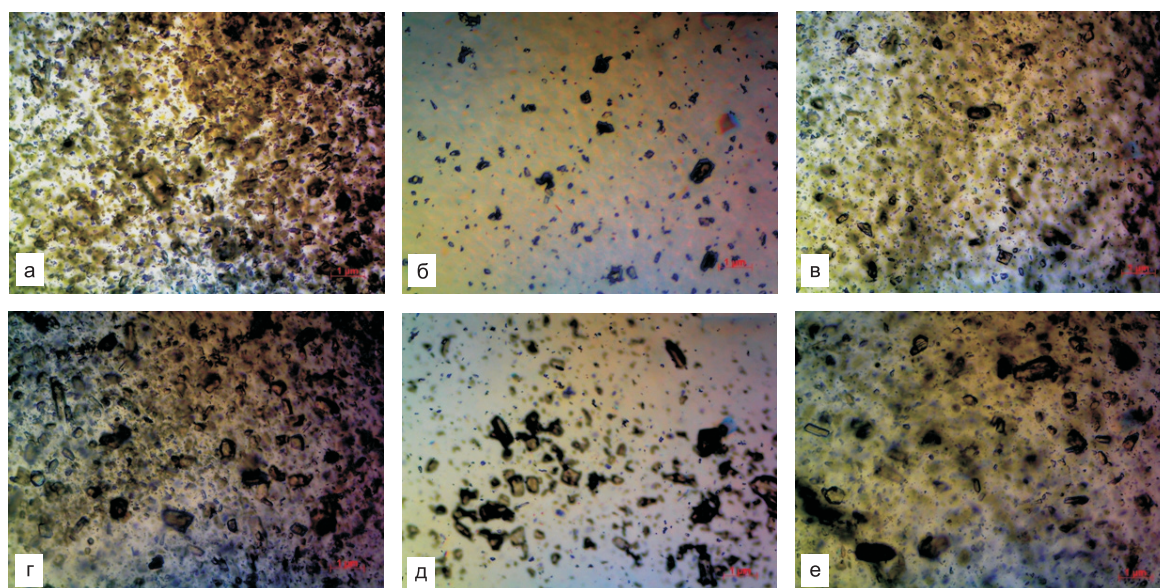


Рис. 2. Суспензії ацикловіру в різних розчинниках: а – олія кукурудзяна; б – вода очищена; в – ПГ; г – ПЕО-400; д – етанол 96 %; е – гліцерин

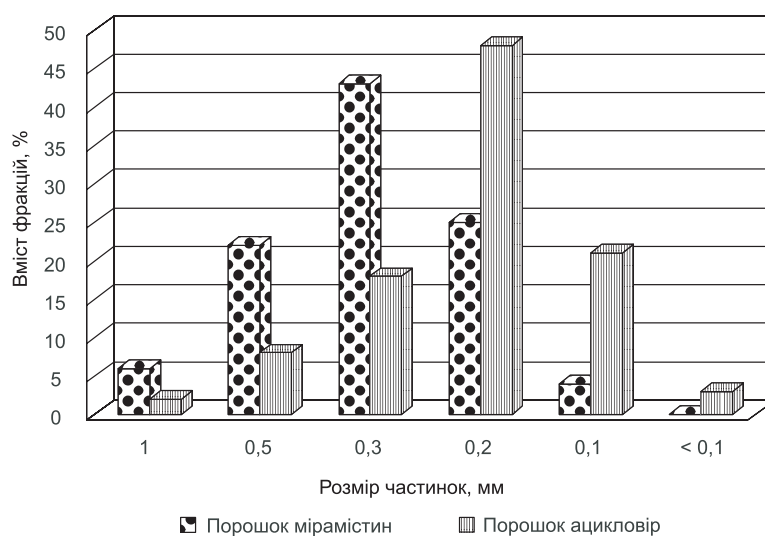


Рис. 3. Діаграма фракційного складу порошків мірамістин та ацикловір

нити здатністю частинок до агрегації під дією електростатичних та механічних сил, що може негативно вплинути на рівномірний розподіл частинок і призвести до неоднорідності дозування і седиментації.

Встановлено, що агрегати частинок розмірами 0,2 мм та 0,5 мм складають 25 % та 22 % відповідно. Фракції агрегатів частинок розмірами 0,1 мм та 1 мм мають приблизно однаковий вміст (4 % та 6 %). Агрегатів частинок розміром < 0,1 мм не виявлено.

Як видно з рис. 3, основну фракцію порошку ацикловір складають агрегати частинок розміром 0,2 мм, що становить 48 %. Діапазон кількісного розподілу агрегатів частинок розмірами 0,5 мм, 0,3 мм та

0,1 мм коливається від 8 % до 21 %. Найменшу фракцію становлять агрегати частинок розмірами менше 0,1 мм (3 %) та 1 мм (2 %) від загальної маси досліджуваного порошку.

ВИСНОВКИ

1. Досліджені фізико-хімічні характеристики субстанцій мірамістин та ацикловір у складі м'якої лікарської форми протівірусної дії.
2. Результати досліджень розчинності показали, що порошок мірамістин розчинний в більшості розчинників; розмір частинок коливається від 0,01 до 3,5 мкм. Найбільш рівномірний розподіл части-

- нок простежується у воді очищеній, етанолі 96 % та ПЕО-400.
- Результати розчинності субстанції ацикловір довели, що порошок дуже мало розчинний в більшості розчинників. Результати мікроскопічних досліджень розміру частинок свідчать, що розмір частинок коливається від 0,3 до 1,3 мкм. Рівномірний розподіл частинок спостерігається в олії кукурудзяній, воді очищеній та ПГ.
 - За допомогою методу ситового аналізу визначено фракційний склад досліджуваних діючих речовин. Встановлено, що основну частину порошку мірамистин складають частинки розміром 0,3 мкм, що становить 43 % від загальної маси; основну фракцію порошку ацикловір складають агрегати частинок розміром 0,2 мкм (48 %).
 - Результати проведених досліджень будуть враховані при розробці технології м'якої лікарської форми противірусної дії.
- Конфлікт інтересів:** відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Ришук, С. В. Использование препарата «Мирамистин®» при репродуктивно значимой инфекционной патологии / С. В. Ришук, С. Н. Гусев, Т. А. Душенкова // *Всерос. междисциплинарный мед. журн.* – 2012. – № 1. – С. 18–23.
- Калантаров, Г. К. Перспектива применения антисептических препаратов для местного лечения в стоматологии, влияющих на состояние местного иммунитета на примере мирамистина / Г. К. Калантаров // *Сб. науч. тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. – 2010. – Вып. 2. – С. 218–219.
- Дунаевский, А. М. Клиническое обоснование использования препарата Мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы (обзор литературы) / А. М. Дунаевский, И. М. Кириченко // *Поликлиника*. – 2013. – № 5. – С. 6–12.
- Изучение противовирусных свойств мирамистина in vitro в отношении вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов / И. Ф. Баринский, Л. М. Алимбарова, Н. А. Кириченко и др. // *Дерматовенерол. и дерматокосметол.* – 2012. – № 2. – С. 28–31.
- Кириченко, И. М. Использование препарата Мирамистин® при инфекционной патологии в гинекологии / И. М. Кириченко // *Поликлиника*. – 2013. – № 6. – С. 100–102.
- Шейна, А. Н. Использование мирамистина в физиотерапевтической практике / А. Н. Шейна, М. Г. Лутошкина // *Физиотерапия, бальнеол. и реабилитация*. – 2012. – № 6. – С. 51–56.
- Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев; ред.-упоряд. : С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. – 3-тє вид., доп. – К. : МОРІОН, 2016. – 1952 с.
- Машковский, М. Д. Лекарственные средства : в 2 т., 14-е изд., т. 2. – М.: Новая волна, 2002. – 608 с.
- Горшенина, А. П. Разработка инновационного метода профилактики герпесвируса ацикловиром у работников промышленных предприятий / А. П. Горшенина, О. Ю. Кузнецова // *Вестник Казанского технологического университета*. – 2014. – С. 367–368.
- Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

REFERENCES

- Rishchuk, S. V., Gusev, S. N., Dushenkova, T. A. (2012). *Vserossiiskii mezhditsiplinarnyi med. zhurn*, 1, 18–23.
- Kalantarov, G. K. (2010). *Sbornik nauchnykh tezisev i statei «Zdorove i obrazovanie v XXI veke»*, 2, 218–219.
- Dunaevskii, A. M., Kirichenko, I. M. (2013). *Poliklinika*, 5, 6 – 12.
- Barinskiy, I. F., Alimbarova, L. M., Kirichenko, N. A., Svistov, V. V., Smirnov, I. V., Krivoshein, Yu. S. (2012). *Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya*, 2, 28–31.
- Kirichenko, I. M. (2013). *Poliklinika*, 6, 100–102.
- Sheina, A. N., Lutoshkina, M. G. (2012). *Fizioterapiya, balneologiya, i rehabilitaty*, 6, 51–56.
- Chernykh, V. P., Pertsev, I. M. (2016). *Farmatsevtichna entsyklopediia*. Kyiv: MORION, 1952.
- Mashkovskiy, M. D. (2002). *Lekarstvennyye sredstva*. Moscow: Novaia volna, 2, 608.
- Gorshenina, A. P., Kuznetsova, O. Yu. (2014). *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*, 367 – 368.
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (2015). Kharkiv: Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv, 1128.

Відомості про авторів:

Гриченко В. І., д-р фарм. наук, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.
E-mail: ztl@nuph.edu.ua

Кієнко Л. С., аспірант кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: kienko.pharm@gmail.com
Бобрицька Л. О., д-р фарм. наук, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: ztl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>

Information about authors:

Hrytsenko V. I., Doctor of Pharmacy, Professor, professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy.
E-mail: ztl@nuph.edu.ua

Kienko L. S., postgraduate student of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy.

E-mail: kienko.pharm@gmail.com

Bobrytska L. O., Doctor of Pharmacy, associate professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy.

E-mail: ztl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>

Сведения об авторах:

Гриченко В. И., д-р фарм. наук, профессор кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.
E-mail: ztl@nuph.edu.ua

Киенко Л. С., аспирант кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: kienko.pharm@gmail.com

Бобрицкая Л. А., д-р фармацевтических наук, профессор кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет. E-mail: ztl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>

Надійшла до редакції 22.03.2019 р.