



УДК 15.00.02

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ АНАЛИЗА АЦИКЛОВИРА

Е.Т. ЖИЛЯКОВА¹
А.В. БАСКАКОВА²
М.Ю. НОВИКОВА¹
О.А. КУЗЬМИЧЕВА¹

¹⁾ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

²⁾ ОАО «Верофарм»

e-mail: haitelle@gmail.com

В статье изложены данные о сравнении методов анализа ацикловира в ведущих мировых фармакопеях. Установлено, что ведущим методом количественного анализа ацикловира является ВЭЖХ, требования к которому вариабельны в зависимости от вида лекарственной формы.

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

В последнее время диагностике и лечению вирусных офтальмологических патологий как у нас в стране, так и за рубежом уделяется большое внимание. По данным статистики Министерства здравоохранения и социального развития РФ, болезнями глаз и глазного аппарата страдают около 4,7 млн человек в России [1]¹. На долю вирусных конъюнктивитов приходится около трети всех офтальмологических патологий, при этом по результатам проведенного маркетингового анализа установлено, что одной из наиболее эффективных противовирусных субстанций на российском рынке является ацикловир. Поэтому весьма важной является разработка методики анализа ацикловира в водных растворах на основании современных требований, предъявляемых к методам анализа ацикловира.

Возможности методов идентификации и количественного определения ацикловира определяются его принадлежностью к производным пуриновых нуклеозидов. Однако поиски и разработка новых модифицированных методов анализа данного вещества не теряют своей актуальности и по сей день. В научной литературе широко представлены методики количественного определения содержания ацикловира в различных лекарственных формах, поэтому **целью** работы является обзор методов анализа субстанции ацикловира.

Методы исследования: ВЭЖХ, ТСХ, УФ-спектрофотометрия.

Результаты. Ввиду своей широкой распространенности, ацикловир, как активная фармацевтическая субстанция, представлен в основных фармакопеях мира. Результаты обзора представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика распространенности методов анализа ацикловира в основных мировых фармакопеях

Фармакопей, страна	Методы определения ацикловира				
	ВЭЖХ	ТСХ	УФ	Потенциометрический	Вид ЛФ в фармакопее
1	2	3	4	5	6
ГФ XII	+	+	-	+	субстанция
УФ (украинская фармакопея)	+	+	-	+	субстанция
БФ (белорусская фармакопея)	+	+	-	+	субстанция
ВР 2009 (британская фармакопея)	+	+	-	+	Субстанция, ацикловира крем, ацикловира глазная мазь, ацикловира инъекционный для инфузий, ацикловира оральная суспензия, таблетки ацикловира, дисперсные таблетки ацикловира

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;



Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
USP 29 (американская фармакопея)	+	-	-	-	Субстанция; ацикловира капсулы, ацикловира мазь, ацикловира суспензия для орального употребления
JP 16 (японская фармакопея)	+	-	+	-	Субстанция; Сироп с ацикловиром; Ацикловир для инъекций
EPH 2010	+	-	-	+	субстанция

Как видно из табл. 1, основным методом анализа ацикловира в различных лекарственных формах в общемировой практике является высокоэффективная жидкостная хроматография. При этом требования к проведению анализа несколько отличаются в нормативной документации различных стран. Так, ГФ XII [2]² предлагает метод обращенно-фазовой ВЭЖХ для субстанции ацикловира, от него не отличаются методики, представленные в Украинской фармакопее (УФ) [3]³, Белорусской фармакопее (БФ) [4]⁴, Британской фармакопее (ВР) [5]⁵. При этом в БФ и ВР приведено описание возможных примесей в субстанции ацикловира, как и в Японской (JP) [6]⁶ и Американской (USP) [7] фармакопеях.

Сравнительная характеристика методов анализа ацикловира методом высокоэффективной жидкостной хроматографии представлены в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика методов анализа ацикловира способом ВЭЖХ в различных фармакопеях мира

Фармакопеи, страна	Условия хроматографирования						
	Подвижная фаза	Колонка	Скорость потока, объем пробы	Детектор, длина волны	Количество примесей	Время хроматографирования	Число теоретических тарелок
1	2	3	4	5	6	7	8
ГФ XII	6,0 натрия дигидрофосфата, 1,0 натрия дисульфата до рН 3+/-1 фосфорной, 40 мл ацетонитрила и до 1000 мл воды	Длина 0,10 м внутренний диаметр 4,6 мм Октадецильный силикагель 3 мкм для хроматографии	2 мл/мин, проба 20 мкл	Спектрофотометрический, 254 нм	Не более 0,7% гуанина Не более 0,5% любой другой примеси	7-кратное удерживание время ацикловира	
УФ (украинская фармакопея)	Не отличается от ГФ XII						
БФ (белорусская фармакопея)	Не отличается от ГФ XII						

² XII Государственная фармакопея РФ. Ч. 1, Ацикловир ФС 42-0221-07. – С. 513.

³ Государственная Фармакопея Украины. 1-изд., «Ацикловир - 1.1». – С. 329.

⁴ Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. – Т. 3. Контроль качества фармацевтических субстанций / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009. – Ацикловир. – С.179.

⁵ British Pharmacopoeia Volume III, Formulated Preparations: Specific Monographs. – Aciclovir Eye Ointment.

⁶ Japan Pharmacopoeia 16 Aciclovir.

⁷ USP 29. Volume 1. Aciclovir. – P. 1998.



Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
BP 2009 (британская фармакопея)	Не отличается от ГФ XII						
USP 29 (американская фармакопея)	Раствор уксусной кислоты профильтрованный и дегазированный (1:1000)	Длина 0,25 м Внутренний диаметр 4,6 мм Сорбент типа L1 (для капсул внутренний диаметр 4,2 мм)	3 мл/мин. Проба 20 мкл (в инъекционном растворе 1 мл/мин.) для капсул 1,5 мл/мин.,	Спектрофотометрический, 254 нм	Гуанина не более 0,7%	Время хроматографирования 56 минут	Не указано
JP 16 (японская фармакопея)	Мобильная фаза А: ацетонитрил R, фосфатный буфер раствора с рН 2,5	Длина колонки 0,15 м, внутренний диаметр 4,6 мм Сорбент – октадецильный силикагель для хроматографии	3 мл/мин. Объем пробы 5 мл	Спектрофотометрический, 254 нм	Гуанина не более 0,7%	Время удержания 7 минут	Не указано
EPH 2010	Смесь растворителей: ДМСО R, R вода (20:80 V / V). Фосфатный буферный раствор рН 2,5. 3,48 г дикалия гидрофосфата R в 1000 мл воды R рН до 2,5 с фосфорной кислотой до рН 3,1.	Длина колонки 0,25 м, внутренний диаметр 4,6 мм Сорбент – октадецильный силикагель для хроматографии, 5 мкм	1 мл/мин. Объем пробы 10 мкл	Спектрофотометрический, 254 нм	Гуанина не более 0,7%	Время удержания 7 минут	Не указано

Как видно из табл. 2, в силу распространения ацикловира в различных лекарственных формах в этих странах требования к проведению анализа методом ВЭЖХ несколько разнятся. Европейская фармакопея 2010 (EPH) [8]⁸ предлагает использование колонки 25×0,46 см против требований в ГФ XII 10×0,46 см, отличается также скорость потока в минуту: 1мл против 2 мл соответственно, отличается и объем пробы, составляющий 10 мкл раствора для EPh и 20 мкл для ГФ XII. При этом в ГФ XII в качестве одного из компонентов подвижной фазы предложено ис-

⁸ EPh5 Aciclovir.



пользование натрия фосфата в ацетонитриле против калия дигидрофосфата в диметилсульфоксиде и ацетонитриле. Требования к ВЭЖХ между собой ГФ XII и ВР 2009 не отличаются.

Несколько отличаются между собой методики ГФ XII и USP 29, в первую очередь, длиной хроматографической колонки, что объединяет требования USP 29 и EPh, однако скорость подачи потока, согласно требованиям USP 29, составляет 3 мл в минуту, что отличает эту методику от прочих. При этом скорость потока для различных лекарственных форм переменна в силу химических и технологических особенностей приготовления. Так, малая скорость подачи потока растворителя для инъекционного раствора ацикловира характеризуется необходимостью особенно высокой точности разделения пиков на хроматограмме, что возможно удлиняет время хроматографирования.

Второе место по распространенности среди методов анализа ацикловира занимает потенциометрическое титрование, которое не предусматривают USP 29 и JP 16. Требования к нему не отличаются среди приведенных государственных фармакопей: в качестве титранта выступает 0,1 М хлорная кислота, при растворении навески субстанции в ледяной уксусной кислоте.

Третью позицию занимает метод тонкослойной хроматографии, который распространен лишь в странах СНГ и ВР 2009. Требования к нему едины: субстанция растворяется в диметилсульфоксиде, в качестве системы растворителей применяется раствор аммиака концентрированный 25%-метанол-метилхлорид (1:10:40). Хроматографируют восходящим методом при проявлении в УФ-свете при 254 нм. Пятно посторонней примеси не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5%).

УФ-спектроскопия для ацикловира описана только в JP16, для ацикловира для инъекций и ацикловира в сиропе. Ацикловир в количестве, эквивалентном 25 мг, растворяется в 0,5 М хлорной кислоте, максимум наблюдается между 254 и 258 нм.

Выводы.

Установлено, что наиболее распространенными методами анализа ацикловира являются ВЭЖХ и потенциометрическое, что является актуальным для разработки методики обращенно-фазовой ВЭЖХ при анализе ацикловира в разрабатываемых составах пролонгированных глазных капель.

При анализе ацикловира в растворах, согласно JP 16, используется метод УФ-спектроскопии, что также обуславливает необходимость разработки метода анализа ацикловира в модельных смесях глазных противовирусных капель.

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. XII Государственная фармакопея РФ. Ч. 1, Ацикловир ФС 42-0221-07. – С. 513.
3. Государственная Фармакопея Украины, 1-е изд. «Ацикловир – 1.1». – С. 329.
4. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 3. Контроль качества фармацевтических субстанций / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009. – Ацикловир. – С.179.
5. British Pharmacopoeia Volume III, Formulated Preparations: Specific Monographs, -Aciclovir Eye Ointment
6. USP Pharmacopeia; edition 29.
7. JP 16, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Shin-Kasumigaseki Building, 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013 Japan.
8. European Pharmacopoeia 5.0: Vol-2. Author, Council of Europe. Edition, 5. Publisher, Council of Europe, 2004. Length, 2727 pages.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE METHODS OF ANALYSIS OF ACICLOVIR

**E.T. ZHILYAKOVA¹, A.B. BASKAKOVA²
M.U. NOVIKOVA³, O.A. KUSMICHEVA⁴**

¹⁾ *Belgorod National Research University*

²⁾ *LLC «Veropharm»*

³⁾ *Belgorod National Research University*

⁴⁾ *Belgorod National Research University*

e-mail: haitelle@gmail.com

The article presents data on the comparison of methods of analysis of aciclovir in the the world leading pharmacopoeias. It is established that HPLC is the leading quantitative analysis of aciclovir, the requirements for which are variable depending on the dosage form.

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