

КОМПОЗИТ АЦИКЛОВИР-ДИОКСИД КРЕМНИЯ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АЦИКЛОВИРА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Е.Ю. Акимшева, Е.С. Долинина, Е.В. Парфенюк

Елизавета Юрьевна Акимшева, Екатерина Сергеевна Долинина, Елена Владимировна Парфенюк*

Лаборатория химии гибридных наноматериалов и супрамолекулярных систем, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, ул. Академическая, 1, Иваново, Российская Федерация, 153045

E-mail: akimsheva.98@mail.ru, terrakott37@mail.ru, evp@isc-ras.ru*

*В данной работе показана перспективность использования коллоидного диоксида кремния для разработки новой лекарственной формы ацикловира для перорального введения с улучшенными функциональными свойствами. Клиническая практика показала, что традиционная пероральная лекарственная форма ацикловира обладает серьезными недостатками, одним из которых является быстрое выведение лекарственного вещества из организма. Коллоидный диоксид кремния признан в России и во всем мире безопасной пищевой добавкой, что представляет особую важность для разработки пероральных форм лекарственных препаратов. Синтез композита был осуществлен путем катализированных кислотой золь-гель реакций (гидролиза и поликонденсации) тетраэтоксисилана. Раствор ацикловира вводился в предгидролизированный золь диоксида кремния. В экспериментах *in vitro* был получен кинетический профиль высвобождения ацикловира, инкапсулированного в матрицу диоксида кремния. Количество высвободившегося лекарственного вещества определялось спектрофотометрически (спектрофотометр Carry 100, Varian, Австралия). Было проведено экспериментальное моделирование кинетики высвобождения ацикловира из композита в различных отделах желудочно-кишечного тракта с учетом литературных данных по времени транзита лекарственного вещества через отделы и pH среды в них. Результаты, полученные в данной работе, показали, что золь-гель инкапсулирование ацикловира в матрицу диоксида кремния привело к образованию композита ацикловир-диоксид кремния, который способен поддерживать концентрацию лекарственного вещества в различных отделах желудочно-кишечного тракта в течение 26 ч независимо от кислотности среды и времени транзита через них. Таким образом, синтезированный композит ацикловира с диоксидом кремния может служить платформой для дальнейшей разработки новой пероральной лекарственной формы пролонгированного действия.*

Ключевые слова: диоксид кремния, ацикловир, золь-гель, кинетика высвобождения

ACYCLOVIR-SILICA COMPOSITE AS PLATFORM FOR DEVELOPMENT OF NOVEL ORAL DOSAGE FORM OF DRUG WITH PROLONGED RELEASE

E.Yu. Akimsheva, E.S. Dolinina, E.V. Parfenyuk

Elizaveta Yu. Akimsheva, Ekaterina S. Dolinina, Elena V. Parfenyuk*

Laboratory of Chemistry of Hybrid Nanomaterials and Supramolecular Systems, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the RAS, Akademicheskaya st., 1, Ivanovo, 153045, Russia

E-mail: akimsheva.98@mail.ru, terrakott37@mail.ru, evp@isc-ras.ru*

In this work the possibility of creation of novel dosage form of acyclovir based on colloid silica for oral administration, which is capable of long sustained release of the drug is estimated. Clinical practice has shown that the traditional oral dosage form of acyclovir has serious drawbacks, one of which is the rapid elimination of the drug from the body. Colloid silica is recognized as a safe food additive in Russia and around the world. This is of particular importance for the development of drug oral dosage forms. The composite was synthesized by acid-catalyzed sol-gel

reactions (hydrolysis and polycondensation) of tetraethoxysilane. The acyclovir solution was introduced into the prehydrolyzed silica sol. In experiments in vitro, a kinetic release profile of acyclovir encapsulated in the silica matrix was obtained. The amount of the released drug was determined spectrophotometrically using a spectrometer Carry 100, Varian, Australia. An experimental simulation of kinetics of the release of acyclovir from the synthesized composite in various sections of the gastrointestinal tract was carried out taking into account the literature data on drug transit time through the sections and medium pH in them. The results obtained in this work showed that the sol-gel encapsulation of acyclovir in silica matrix led to the formation of the acyclovir-silica composite, which is able to maintain the concentration of the drug in various sections of the gastrointestinal tract for 26 h regardless of the medium acidity and transit time of the drug through the sections. Thus, the synthesized composite of acyclovir with silica can serve as a platform for further development of a new oral dosage form of prolonged action.

Key words: silica, acyclovir, sol-gel, release kinetics

Для цитирования:

Акимшева Е.Ю., Долинина Е.С., Парфенюк Е.В. Композит ацикловир-диоксид кремния как платформа для разработки новой пероральной лекарственной формы ацикловира пролонгированного действия. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2020. Т. 63. Вып. 4. С. 63–67

For citation:

Akimsheva E.Yu., Dolinina E.S., Parfenyuk E.V. Acyclovir-silica composite as platform for development of novel oral dosage form of drug with prolonged release. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]. 2020. V. 63. N 4. P. 63–67

ВВЕДЕНИЕ

Ацикловир (АЦ) широко применяется клинически для лечения инфекций, вызванных вирусом герпеса (герпес на лице, генитальный герпес, опоясывающий лишай, ветрянка и т.д.). Однако эффективность АЦ в традиционной пероральной лекарственной форме низка, его биодоступность составляет только 10-30% [1-3], поэтому для достижения терапевтической концентрации необходим многократный прием лекарства в больших дозах в течение суток, что приводит к побочным эффектам. Одна из причин такой низкой эффективности – короткое время полужизни АЦ в организме (1,5-2,5 ч), а также зависящая от pH растворимость АЦ в водных средах [1-3]. Это свидетельствует о необходимости создания новой лекарственной формы противовирусного вещества пролонгированного действия.

Разнообразные технологии и материалы предложены в литературе для создания новых лекарственных форм АЦ. Большое внимание уделяется «мягким» материалам, таким как липиды, липосомы, полимеры и др. [3-5]. Эти материалы являются биологически релевантными, но склонны к разложению под действием различных факторов (механического воздействия, температуры, под действием энзимов). Коллоидный диоксид кремния имеет явные преимущества перед выше названными материалами, так как обладает уникальным сочетанием биологических (биodeградируемость, нетоксичность, устойчивость к атакам

микробов и энзимов) и физико-химических свойств (механическая, термо-, фотоустойчивость, возможность получения материалов с различной структурой, морфологическими, текстурными, химическими свойствами) [6-9]. Коллоидный диоксид кремния широко предлагается для получения новых композитов различных лекарственных веществ [6-10]. Тем не менее, исследования, посвященные его применению в качестве носителя АЦ, очень ограничены. Тауеbee и др. [11] синтезировали наночастицы диоксида кремния с магнитным ядром в качестве носителей АЦ и показали, что они способны к хранению больших количеств АЦ и его пролонгированному высвобождению. Более сильный антивирусный эффект по сравнению со свободным АЦ был установлен для композита АЦ с диоксидом кремния, модифицированным сульфатными группами [12]. Исследования Vareiss и др. [13] показали, что роговичный имплант, представляющий собой инкапсулированный в диоксид кремния АЦ, способен поддерживать высвобождение АЦ в течение 10 дней. В данной работе оценена возможность создания новой лекарственной формы АЦ на основе коллоидного диоксида кремния для перорального введения, способной к длительному поддержанию постоянной концентрации лекарственного вещества в организме. Был смоделирован процесс высвобождения АЦ при прохождении различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с учетом транзитного времени лекарственного вещества в этих отделах.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Синтез композита АЦ – диоксид кремния

Композит АЦ – диоксид кремния был синтезирован золь-гель методом в водно-спиртовой среде с использованием тетраэтоксилана (ТЭОС) в качестве прекурсора и кислоты (HCl) в качестве катализатора. Методика синтеза подробно описана в [14]. Количество АЦ в композите было определено как разница между количеством вещества в реакционной смеси и удаленного при отмывке композита и составило 18,4 мг/г композита. Количество АЦ в растворе определялось спектроскопическим методом (спектрофотометр Cary 100, Varian, Австралия).

Методика определения количества высвободившегося из композита АЦ

0,25 г композита суспендировалось в 100 мл водного раствора с определенным значением pH. Суспензия постоянно перемешивалась при температуре 37 °С. Через определенные промежутки времени отбиралась проба (5 мл), которая замещалась тем же объемом среды высвобождения. Проба центрифугировалась при 10000 об./мин в течение 10 мин. Количество АЦ в надосадочном растворе определялось спектрофотометрически с использованием калибровочных графиков, полученных при данном значении pH. Кумулятивное высвобождение АЦ (%) рассчитывалось согласно формуле (1) [15, 16]:

$$\text{Кумулятивное высвобождение (\%)} = \frac{VC_t + V_i \sum C_{t-1}}{q} \times 100'$$

где C_t и C_{t-1} – концентрации АЦ в среде высвобождения во время t и $t-1$, V – объем среды высвобождения, V_i – объем отбираемой пробы, q – масса АЦ в композите.

При моделировании кинетики высвобождения АЦ из композита в физиологических условиях ЖКТ pH среды в различных его отделах регулировалась добавлением нескольких капель растворов щелочи или кислоты (2М и/или 0,02 М раствора NaOH или 0,25 М HCl) и контролировалась с помощью pH-метра (ИТАН pH-метр/иономер, Россия). Изменение объема среды высвобождения при регулировании pH было пренебрежимо мало. Измерения проводились трижды. Данные представлены как средние значения трех измерений \pm стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лекарственные формы пролонгированного действия позволяют создать в организме терапевтическую концентрацию лекарственного вещества

и равномерно поддерживать ее в течение длительного времени, что значительно увеличивает их терапевтическую эффективность. Такая форма особенно важна для лекарственных веществ с коротким периодом полувыведения, к которым относится АЦ.

При пероральном введении лекарственное вещество проходит через различные отделы ЖКТ, различающиеся временем транзита через них и свойствами среды, одно из которых – кислотность. Поэтому очень важно, чтобы концентрация высвободившегося лекарственного вещества не зависела от этих факторов. В таблице приведены литературные данные по средним значениям pH в отделах ЖКТ и времена транзита [17-19].

Таблица

Средние значения pH и времена транзита веществ в различных отделах ЖКТ
Table. Mean pH values and transit times through different parts of GIT

Отдел ЖКТ	pH	Транзитное время, ч
Желудок	1,7 [18]	0,4-3,0 [19]
Верхний отдел тонкого кишечника	6,0 [17]	3-6 [18]
Нижний отдел тонкого кишечника	7,5 [17]	5-7 [19]
Толстая кишка	6,5 [17]	12-24 [19]

В данной работе проведено моделирование кинетики высвобождения АЦ, инкапсулированного в матрицу диоксида кремния, при его транзите по ЖКТ. Цель проведенного исследования – ответить на вопрос, способен ли композит АЦ с диоксидом кремния поддерживать постоянную концентрацию лекарственного вещества в различных отделах ЖКТ в течение суток. Экспериментальная кинетическая кривая высвобождения была получена с учетом условий, приведенных в таблице. В данной работе транзитное время через желудок составило 2 ч, через верхний и нижний отдел тонкого кишечника – 3 ч и 3 ч соответственно, а транзитное время через толстый кишечник – 18 ч. Полученный кинетический профиль высвобождения АЦ из синтезированного композита приведен на рисунке.

Как видно из рисунка, профиль высвобождения имеет двухфазный характер: быстрое высвобождение около 65 % инкапсулированного АЦ в течение 2 ч и последующее поддержание достигнутого уровня концентрации независимо от pH среды и транзитного времени композита вплоть до 26 ч высвобождения. Из-за короткого времени полужизни в организме концентрация АЦ, высвободившегося в ЖКТ из традиционных лекарственных

форм после многократного приема, меняется скачкообразно, что, в свою очередь, приводит к флуктуациям концентрации лекарственного вещества в плазме крови. Полученные в данной работе результаты показывают, что путем инкапсулирования АЦ в матрицу диоксида кремния можно модифицировать его высвобождение и обеспечить постоянство концентрации АЦ в ЖКТ вплоть до полного выведения композита из организма. Это может способствовать непрерывному и постоянному терапевтическому эффекту АЦ и избавить от многократного приема лекарственного вещества в течение суток. Следует также отметить, что, согласно литературным данным, для достижения терапевтического эффекта необходим пероральный прием 1-4 г АЦ в сутки [1, 20]. Синтезированный композит содержит только 18,4 мг/1 г композита.

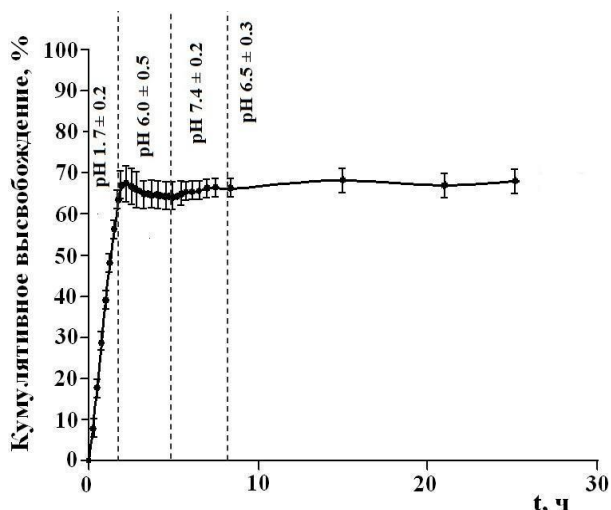


Рис. Экспериментальный кинетический профиль высвобождения АЦ из композита АЦ-диоксид кремния, полученный с учетом транзитных условий в ЖКТ (Температура 37 °С) (Среднее значение ± стандартное отклонение, n=3)

Fig. Experimental kinetic release profile of ACV from ACV-silica composite obtained in accordance with the transit conditions in GIT (Temperature 37 °C) (mean values ± SD, n=3)

ВЫВОДЫ

Результаты данной работы показали, что золь-гель инкапсулирование противовирусного вещества АЦ в матрицу диоксида кремния привело к образованию композита, который способен непрерывно поддерживать концентрацию высвободившегося АЦ в течение суток независимо от pH среды и транзитного времени через различные отделы ЖКТ. Проведенное модельное исследование продемонстрировало перспективность синтезированного композита для разработки новой лекар-

ственной формы АЦ с улучшенными фармакологическими и потребительскими свойствами.

Исследования выполнены при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-33-00406.

Авторы благодарны ЦКП «Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований» за предоставленное оборудование.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. **Arnal J., Gonzalez-Alvarez I., Bermejo M., Amidon G.L., Junginger H.E., Koop S., Midha K.K., Shah V.P., Stavchansky S., Dressman J.B., Barends D.M.** Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Aciclovir. *J. Pharm. Sci.* 2008. V. 97. N 12. P. 5061-5073. DOI: 10.1002/jps.21392.
2. Acyclovir. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135398513>.
3. **Sankar R., Jain S.** Approaches for enhancing the bioavailability of acyclovir: a critical review. *Int. J. Pharm. Bio Sci.* 2013. V. 4. N 4. P. 623–633. DOI: 10.22376/ijpbs.2019.10.1.
4. **Durai R.D.** Drug delivery approaches of an antiviral drug: A comprehensive review. *Asian J. Pharm.* 2015. V. 9. N 1. P. 1-12. DOI: 10.4103/0973-8398.150030.
5. **Lembo D., Cavalli R.** Nanoparticulate delivery systems for antiviral drugs. *Antivir. Chem. Chemother.* 2010. V. 21. N 2. P. 53-70. DOI: 10.3851/IMP1684.
6. **Diab R., Canilho N., Pavel I.A., Haffner F.B., Girardon M., Pasc A.** Silica-based systems for oral delivery of drugs, macromolecules and cells. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2017. V. 249. November. P. 346-362. DOI: 10.1016/j.cis.2017.04.005.
7. **Qu H., Bhattacharyya S., Ducheyne P.** Silicon oxide based materials for controlled release in orthopedic procedures. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015. V. 94. 1 November. P. 16–115. DOI: 10.1016/j.addr.2015.05.015.
8. **Owens G.J., Singh R.K., Foroutan F., Alqaysi M., Han C.-M., Mahapatra C., Kim H.-W., Knowles J.C.** Sol-gel based materials for biomedical applications. *Progr. Mater. Sci.* 2016. V. 77. April. P. 1–79 DOI: 10.1016/j.pmatsci.2015.12.001.
9. **Sun B., Zhou G., Zhang H.** Synthesis, functionalization, and applications of morphology-controllable silica-based nanostructures: A review. *Progr. Solid State Chem.* 2016. V. 44. N 1. P. 1-19. DOI: 10.1016/j.progsolidschem.2016.01.001.
10. **Парфенюк, Е.В., Долнина Е.С., Власенкова М.И.** Влияние pH среды на кинетику адсорбции антикоагулянта варфарина на мезопористых диоксидах кремния. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2016. Т. 59. Вып. 6. С. 58-63. DOI: 10.6060/tcct.20165906.5379k. **Parfenyuk E.V., Dolinina E.S., Vlasenkova M.I.** Effect of pH on adsorption kinetics of anticoagulant warfarin on mesoporous silica materials. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2016. V. 59. N 6. P. 58-63 (in Russian). DOI: 10.6060/tcct.20165906.5379k.
11. **Tayebbe R., Abdizadeh M.F., Amini M.M., Mollania N., Jalili Z., Akbarzadeh H.** Fe₃O₄@SiO₂-NH₂ as an efficient nanomagnetic carrier for controlled loading and release of acyclovir. *Int. J. Nano Dimen.* 2017. V. 8. N 4. P. 365-372.
12. **Lee E.S., Nguyen C.T.H., Strounina E., Davis-Poynter N., Ross B.P.** Structure – activity relationships of gag mimetic-functionalized mesoporous silica nanoparticles and evaluation

- of acyclovir-loaded antiviral nanoparticles with dual mechanisms of action. *ACS Omega*. 2018. V. 3. N 2. P. 1689–1699. DOI: 10.1021/acsomega.7b01662.
13. **Bareiss B., Ghorbani M., Li F., Blake J.A., Scaiano J.C., Zhang J., Deng C., Merrett K., Harden J.L., Diaz-Mitoma F., Griffith M.** Controlled release of acyclovir through bioengineered corneal implants with silica nanoparticle carriers. *The Open Tiss. Eng. Reg. Med. JI*. 2010. V. 3. P. 10–17. DOI: 10.2174/1875043501003010010.
 14. **Akimsheva E.Yu., Dolinina E.S., Parfenyuk E.V.** Interactions of sol-gel encapsulated acyclovir with silica matrix. *Colloid. Surf. B: Biointerfaces*. 2019. V. 178. 1 June. P. 103–110. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.02.052.
 15. **Ma J., Xu Q., Zhou J., Zhang J., Zhang L., Tang H., Chen L.** Synthesis and biological response of casein-based silica nano-composite film for drug delivery system. *Colloid. Surf. B: Biointerfaces*. 2013. V. 111. 1 November. P.207–263. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.06.011.
 16. **Xu S., Wang W., Li X., Liu J., Dong A., Deng L.** Sustained release of PTX-incorporated nanoparticles synergized by burst release of DOX·HCl from thermosensitive modified PEG/PCL hydrogel to improve anti-tumor efficiency. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014. V. 62. 1 October. P. 267–273. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.06.002.
 17. **Koziolek M., Grimm M., Becker D., Iordanov V., Zou H., Shimizu J., Wanke C., Garbacz G., Weitschies W.** Investigation of pH and temperature profiles in the gi tract of fasted human subjects using the intellicap r® system. *J. Pharm. Sci.* 2015. V. 104. N 9. P. 2855–2863. DOI: 10.1002/jps.24274.
 18. **Di Maio S., Carrier R.L.** Gastrointestinal contents in fasted state and post-lipid ingestion: In vivo measurements and in vitro models for studying oral drug delivery. *J. Control. Release*. 2011. V. 151. N 2. P. 110–122. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.11.034.
 19. **Guerra A., Etienne-Mesmin L., Livrelli V., Denis S., Blanquet-Diot S., Alric M.** Relevance and challenges in modeling human gastric and small intestinal digestion. *Trend. Biotechnol.* 2012. V. 30. N 11. P. 591–600. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.08.001.
 20. **Hassan H., Adam S.K., Othman F., Shamsuddin A.F., Basir R.** Antiviral nanodelivery systems: current trends in acyclovir administration. *J. Nanomates*. 2016. V. 2016. Article ID 4591634. 8 p. DOI: 10.1155/2016/4591634.

Поступила в редакцию 17.09.2019
Принята к опубликованию 05.03.2020

Received 17.09.2019
Accepted 05.03.2020