



## PRODUCTS REQUIRED FOR THE PRODUCTION OF ACYCLOVIR TABLETS AND THEIR CHARACTERISTICS

**Rakhimova Khusnidakhon Abdukarimovna**

Fergana Medical Institute of Public Health

Fergana, Yangi Turon St. 2a, tel: (0373) 245-59-07 (0595) 401-06-63

info-ilmiy@fjsti.uz fmioz@mail.ru

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15024249>

### ARTICLE INFO

Received: 08<sup>th</sup> March 2025

Accepted: 13<sup>th</sup> March 2025

Online: 14<sup>th</sup> March 2025

### KEYWORDS

*Acyclovir, cytomegalovirus, chemical synthesis, purification, crystallization, dissolution.*

### ABSTRACT

*Acyclovir is an antiviral agent. It is characterized by direct action against the virus. It is used for therapeutic and prophylactic purposes for various types of herpes infection. It has pronounced, selective activity against viruses: Herpes simplex types 1 and 2, Varicella zoster, Epstein-Barr, cytomegalovirus. The action is aimed at both treatment (the likelihood of new elements, visceral complications is reduced, crusts form faster, pain in shingles is reduced) and prevention of relapses. Acyclovir is a structural analogue of purine nucleosides (normal DNA components). Selective antiherpetic activity is due to the affinity for thymidine kinase of certain viruses, under the influence of which and other enzymes it is activated (converts to acyclovir triphosphate) and prevents the reproduction of viruses.*

## ПРОДУКТЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК АЦИКЛОВИРА И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

**Рахимова Хуснидахон Абдукаримовна**

Ферганский Медицинский институт общественного здоровья

г. Фергана, ул. Янги Турон 2а, тел: (0373) 245-59-07 (0595) 401-06-63

info-ilmiy@fjsti.uz fmioz@mail.ru

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15024249>

### ARTICLE INFO

Received: 08<sup>th</sup> March 2025

Accepted: 13<sup>th</sup> March 2025

Online: 14<sup>th</sup> March 2025

### KEYWORDS

*Ацикловир, цитомегаловирус, химический синтез, очистка, кристаллизация, растворение.*

### ABSTRACT

*Ацикловир – противовирусное средство. Характеризуется прямым действием в отношении вируса. Применяется с лечебно-профилактической целью при различных разновидностях герпетической инфекции. Обладает выраженной, избирательной активностью в отношении вирусов: Herpes simplex типов 1 и 2, Varicella zoster, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус. Действие направлено как на лечение (снижается вероятность появления новых элементов, висцеральных осложнений, быстрее формируются корки, уменьшаются боли при опоясывающем лишае), так и на предупреждение рецидивов. Ацикловир*



*является структурным аналогом пуриновых нуклеозидов (нормальные компоненты ДНК). Избирательная противогерпетическая активность обусловлена сродством к тимидинкиназе определенных вирусов, под действием которой и других ферментов активизируется (переходит в ацикловиртрифосфат) и препятствует размножению вирусов.*

**Введение.** Процесс разработки препарата ацикловира сложен и требует высококвалифицированных научных и технологических процессов. Ацикловир — препарат с вирулицидными свойствами, в основном используемый для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ) и вирусом ветряной оспы (ВЗВ). Данный препарат в основном применяется для лечения герпетических инфекций кожи и слизистых оболочек, а также инфекционных заболеваний.

Процесс производства ацикловира можно разделить на следующие основные этапы:

1. Подготовка сырья. Для синтеза ацикловира подбираются необходимые химикаты и сырье. Основным компонентом ацикловира является пуриновый нуклеотид, который связан между собой посредством химической реакции.

2. Химический синтез. Синтез ацикловира обычно состоит из нескольких этапов химической реакции. В этом процессе сырье вступает в химическую реакцию друг с другом, образуя желаемые соединения. Для этого требуются знания органической химии и фармацевтических технологий.

3. Очистка и кристаллизация. Для очистки продукта, полученного в процессе синтеза, применяются различные методы фильтрации и кристаллизации. Этот процесс необходим для обеспечения чистоты лекарственного вещества.

4. Формула. Ацикловир может выпускаться в форме таблеток или крема. На этом этапе действующее вещество (ацикловир) смешивают с другими вспомогательными веществами, такими как связующие вещества и консерванты.

5. Упаковка и контроль качества. После производства лекарственные средства должны пройти процесс упаковки и контроль качества. Качество лекарственных средств должно быть гарантировано для каждой партии и должны соблюдаться гигиенические требования.

6. Подготовка нормативных документов. Процесс производства препарата Ацикловир должен соответствовать всем действующим фармацевтическим стандартам. Предприятие-производитель должно предоставить нормативную документацию, подтверждающую эффективность и безопасность препарата.

Кроме того, в процессе производства лекарственных препаратов должны соблюдаться все требования санитарно-гигиенического и технологического обеспечения фармацевтического производства.



Перед производством ацикловира компания должна провести все необходимые клинические испытания и тесты, чтобы убедиться в его безопасности и эффективности для пациентов.

**1.1.** Tabulettae ACYCLOVIRI ATSIKLOVIR tabletkalar 200 mg, АЦИКЛОВИР таблетки 200 мг,

**1.2.** Таблетки «Ацикловир» производятся в соответствии требованиям ФСП 42 Уз –23391243-4045-2020

**1.3.** TSt 19-02 :2003 – основание для разработки промышленного регламента на производство препарата «АЦИКЛОВИР»

**1.4.** Регистрационный номер: DV/M 03276/06/20.

**1.5.** Описание. Таблетки белого цвета плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

**1.6.** Состав на одну таблетку: Ацикловира 200,0 мг (в пересчете на безводное вещество), крахмала картофельного или крахмала кукурузного Повидона (Поливинилпирролидон) Магния стеарата или кальция стеарата или стеариновой кислоты масса одной таблетки.

**1.7.** Подлинность. **Метод ВЭЖХ.** Время удерживания основного пика ацикловира на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика ацикловира на хроматограмме стандартного раствора ацикловира (раздел «Количественное определение»).

Ультрафиолетовый спектр поглощения раствора препарата в области от 220 нм до 320 нм должен соответствовать ультрафиолетовому спектру поглощения стандартного раствора ацикловира (приготовление растворов в разделе «Количественное определение» методом ВЭЖХ; испытуемый раствор и стандартный раствор ацикловира развести в 5 раз).

**1.8.** Средняя масса и отклонения от средней массы. Должны выдерживать требования, указанные в ГФ XI, вып.2, с. 154.

Таблетки должны иметь среднюю массу от 389,5 мг г до 430,5 мг (для 200 мг). Отклонения в массе отдельных таблеток от средней массы допускаются в пределах  $\pm 5\%$ .

**1.9.** Распадаемость. Должны выдерживать требования, указанные в ГФ XI, вып.2, с. 154. Таблетки должны распадаться в течение не более 15 мин. Испытания проводят с использованием дисков.

**1.10.** Растворение. Определение проводят, используя прибор типа «Вращающаяся корзинка». Среда - 0,1моль/л раствора кислоты хлористоводородной, объем среды - 1000 мл, скорость вращения корзинки - 150 об/мин.

Через 45 мин отбирают пробу объемом около 100 мл и фильтруют через фильтр типа «Миллипор», отбрасывая первые 20 мл фильтрата. 1 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора 0,1моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 255 нм в кювете с толщиной слоя 10мм.



В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.'

Количество ацикловира, перешедшего в раствор из таблетки, в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \times 1000 \times 25 \times l \times 100}{560 \times 1 \times 0,2 \times 100} = \frac{D_1 \times 12500}{56},$$

где:  $D_1$  - оптическая плотность испытуемого раствора;

560 - удельный показатель поглощения ( $E_{1\text{см}/1\%}$ ) ацикловира при длине волны 255 нм. Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % ацикловира.

**1.11. Посторонние примеси. Метод ВЭЖХ.** Условия хроматографирования, приготовление растворов и подвижной фазы описаны в разделе "Количественное определение».

Вводят 20 мкл испытуемого раствора 1.

Содержание гуанина в препарате в процентах ( $X_g$ ) вычисляют по формуле:

$$X_g = \frac{S_g \times l_{00}}{\Sigma S_{\text{общ}}},$$

где:  $S_g$  - площадь пика гуанина на хроматограмме испытуемого раствора;

$\Sigma S_{\text{общ}}$  - сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.

Общее содержание примесей в препарате в процентах ( $X_0$ ) вычисляют по формуле:

$$X_0 = \frac{\Sigma S_{\text{прим}} \times 100}{\Sigma S_{\text{общ}}},$$

где:  $\Sigma S_{\text{прим}}$  - сумма площадей всех пиков примесей на хроматограмме испытуемого раствора;

$\Sigma S_{\text{общ}}$  - сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора.

Содержание примеси гуанина не должно превышать 1,0 %; суммарное содержание примесей не должно превышать 2,0 %.

**Метод ТСХ.** Около 0,62 г порошка растертых таблеток помещают, в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, встряхивают в течение 10 мин, доводят до метки тем же растворителем и фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента» (раствор А).

На линию старта хроматографической пластинки с сорбентом целлюлоза F наносят 10 мкл (около 60 мкг) испытуемого раствора А, 10 мкл (около 30 мкг) раствора стандартного образца ацикловира, 10 мкл (около 0,3 мкг) раствора Б стандартного образца ацикловира и 10 мкл (около 0,6 мкг) раствора в стандартного образца гуанина. Затем пластинку сушат при комнатной температуре в течение 20 мин, помещают в камеру со смесью растворителей: концентрированный раствор аммиака - 5% водный раствор аммония сульфата - пропанол-1 в соотношении 30:60:10 и хроматографируют восходящим методом.



Когда фронт растворителей пройдет около 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 15 мин и просматривают в УФ – свете при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора А, кроме основного пятна, допускается наличие дополнительных пятен, из которых пятно с  $R_f$  соответствующим по значению  $R_f$  пятна гуанина, по величине и интенсивности окрашивания не должно превышать пятно на хроматограмме раствора в стандартного образца гуанина (не более 1%).

Любое другое пятно на хроматограмме испытуемого раствора по величине и интенсивности окрашивания не должно превышать пятна раствора Б стандартного образца ацикловира (не более 0,5%).

Суммарное содержание примесей не должно превышать 2,0 %.

Примечание. 1. Приготовление раствора А и Б стандартного образца ацикловира. 0,15 г стандартного образца ацикловира (ФСП 42-0081-0182-00, НД 42-5172-95, ВР), высушенного при температуре 100°C до постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, встряхивают до растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор А).

1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до метки и перемешивают (раствор Б).

Растворы используют свежеприготовленными.

2. Приготовление раствора в стандартного образца гуанина. 0,15 г стандартного образца гуанина (ВР, USP или др. имп.) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 25 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, встряхивают до растворения, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор В). Раствор используют свежеприготовленным.

3. Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если:

- на хроматограмме раствора А стандартного образца ацикловира четко видно пятно;
- на хроматограмме испытуемого раствора А значение  $R_f$  основного пятна составляет  $0,5 \pm 0,02$ ;
- на хроматограмме раствора в стандартного образца гуанина значение  $R_f$  основного пятна составляет  $0,8 \pm 0,02$ .

**1.12.** Микробиологическая чистота. Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, с. 193 и Изменения № 2 от 12.10.2005 г, категория 3 А.

Препарат в условиях проведения испытания (разведение 1:10) не обладает антимикробным действием.

В 1 г препарата допускается наличие не более 1000 аэробных бактерий и не более 100 грибов (суммарно), при отсутствии *Escherichiacoli*.



**1.13.** Количественное определение. Определение проводят одним из приведенных ниже методов.

**1. Метод СФ.** Около 0,06 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл 0,1 моль/л раствора натрия едкого, встряхивают в течение 15 мин и охлаждают. Доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором натрия едкого до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые 20 мл фильтрата. 15 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают.

5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 255 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Содержание ацикловира в одной таблетке, в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \times 100 \times 100 \times 100 \times 1 \times b}{560 \times a \times 100 \times 15 \times 5} = \frac{D_1 \times b \times 400}{560 \times a \times 3}$$

где:  $D_1$  - оптическая плотность испытуемого раствора;

560 - удельный показатель поглощения ( $E_{1\text{cm}/1\%}$ ) ацикловира при длине волны 255 нм;

a - навеска порошка растертых таблеток, г;

b - средняя масса таблетки, г.

## **2. Метод ВЭЖХ.**

Около 0,41 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 50 мл 0,1 моль/л раствора натрия едкого, с использованием ультразвуковой бани, доводят объем раствора водой до метки и интенсивно перемешивают в течение 15 мин.

Раствор фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 50 мл фильтрата. 20 мл полученного фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора вносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают (испытуемый раствор). Вводят дважды по 20 мкл испытуемого раствора, раствора для проверки пригодности хроматографической системы и раствора РСО ацикловира.

Условия хроматографирования:



- колонка 250x4,6 мм, заполненная сорбентом Диасфер 110 Cis или др. аналогичная;

Градиентное элюирование: элюент В от 0 до 25 % за 20 мин;

- скорость потока - от 0,5 до 1 мл/мин;

- длина волны - 255 нм;

- температура колонки - 20 °С.

Время регистрации хроматограммы должно равняться четырехкратному времени удерживания основного пика ацикловира. Число теоретических тарелок в колонке должно быть не менее 3000 (по пику ацикловира).

Содержание ацикловира в одной таблетке, в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times 5 \times 200 \times 100 \times 25 \times b}{S_0 \times a_1 \times 250 \times 25 \times 20 \times 5 \times 100} = \frac{S_1 \times a_0 \times P \times b}{S_0 \times a_1 \times 25}$$

где: S<sub>1</sub>- площадь пика ацикловира на хроматограмме испытуемого раствора;

S<sub>0</sub> - площадь пика ацикловира на хроматограмме раствора РСО;

a<sub>1</sub> -навеска препарата, г;

a<sub>0</sub> - навеска РСО ацикловира, г;

P - содержание ацикловира в стандартном образце, %;

b - средняя масса таблетки, г.

Примечание.

1. Приготовление подвижной фазы. Элюент А. 7,8 г натрия фосфата однозамещенного дигидрата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 900 мл воды, прибавляют кислоту ортофосфорную до рН 3,5 и доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют. Элюент В. Ацетонитрил. (ТУ6-09-14-2167-84).

2. Приготовление раствора гуанина. Около 0,02 г гуанина (фирма Мерск, кат № 1.04221) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл 0,1 моль\л раствора натра едкого, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

3. Приготовление стандартного раствора ацикловира. Около 0,05 г ацикловира (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в 50 мл 0,1 моль\л раствора натра едкого, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора водой до метки, перемешивают.

Срок годности раствора 7 суток при хранении в защищенном от света месте при температуре от 2°С до 8°С.

4. Приготовление раствора для проверки пригодности хроматографической системы. Около 0,02 г (точная навеска) ацикловира (ФСП 42-0081-0182-00, НД 42-5172-95, ВР) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют

20 мл 0,1 моль\л раствора натра едкого, прибавляют 1 мл раствора гуанина, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.



Срок годности раствора 7 суток при хранении при температуре от 2°C до 8°C.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- число теоретических тарелок в колонии не менее 3000 (по пику ацикловира).
- степень разделения пиков гуанина и ацикловира составляет не менее 2,5.

Содержание ацикловира ( $C_8H_{11}N_5O_3$ ) должно быть от 180 мг г до 220 мг (для дозировки 200 мг), считая на среднюю массу одной таблетки.

**1.14. Упаковка.** По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88 или импортной и фольги алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ 745-2014. Контурные ячейковые упаковки по 1 [№10 (1×10)], по 2 [№20 (2×10)], по 3 [№30 (3×10)], по 5 [№50 (5×10)], 10 [№100 (10×10)], штук вместе с инструкцией по применению из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86, помещают в пачки (пеналы) из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89 или другого импортного.

Пачки помещают в коробки из картона гофрированного по ГОСТ 13511-06 или по ГОСТ 7376-89. Коробки оклеивают лентой клеевой по

ГОСТ 18251-87 или импортной «скотч» лентой на концы которых наклеивают этикетки из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86 или писчей по ГОСТ 18510-87.

Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.

**1.15. Маркировка.** На контурной упаковке указывают предприятие-изготовитель, его адрес и товарный знак, название препарата на латинском, государственном и русском языках, количество таблеток в упаковке, «Применять по назначению врача», «Хранить в недоступном для детей месте», условия хранения, условия отпуска, регистрационный номер, дату производства, номер серии, срок годности, штрих-код (при наличии).

На пачке (пенале) указывают предприятие-изготовитель, его адрес и товарный знак, название препарата на латинском, государственном и русском языках, количество таблеток в упаковке, надписи «Применять по назначению врача», «Хранить в недоступном для детей месте условия хранения, условия отпуска, регистрационный номер, дату производства, номер серии, срок годности, штрих-код (при наличии).

Допускается указывать основное фармакологическое действие «Противовирусное средство».

На групповой упаковке дополнительно указывают количество упаковок.

Маркировка упаковочного листа в соответствии с ГОСТ 17768-90.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

**1.16. Транспортирование.** В соответствии с ГОСТ 17768-90.

**1.17. Хранение.** В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

**1.18. Срок годности.** 3 года.

**1.19. Фармакотерапевтическое действие.** Противовирусное средство.



## References:

1. TSt 19-02:2003. Продукция медицинской и микробиологической промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения.
2. O'z DSt 2766:2018. Надлежащая производственная практика (GMP).
3. Сборник руководящих нормативных документов (инструкций) по предупреждению микробной обсемененности нестерильных лекарственных средств в процессе их производства, хранения и транспортировки. РДИ 64-28-84, РДИ 64-29-84, РДИ 64-30-84, РДИ 64-31-84.
4. O'z RN 19-06:2003. Классификация помещений для производства нестерильных лекарственных средств по содержанию микроорганизмов в воздухе.
5. Отраслевые нормы технологического проектирования ОНТП 24-86.
6. Типовые правила пожарной безопасности для промышленных предприятий. Москва, 1976 г.
7. Пожаро- и взрывоопасность лекарственных препаратов, их полупродуктов, сырья и смесей, применяемых в медицинской промышленности. Под общ. редакцией Н.И.Шустрова. Купавна, 1984 г.
8. Общие правила взрывобезопасности для взрывопожароопасных химических, нефтехимических и нефтеперерабатывающих производств. ОПВБ-99.
9. Пожароопасность веществ и материалов и средства их тушения. Справочное издание в 2-х книгах. А.Н.Баратов, А.Я.Корольченко, Г.Н.Кравчук и др. М., Химия, 1990 г.
10. Правила устройства электроустановок - ПУЭ. Госэнергонадзор.
11. Правила техники безопасности при эксплуатации электроустановок потребителей, Госэнергонадзор. "Предельно допустимые концентрации химических веществ в окружающей среде" под ред. Беспамятного Г.П.