

УДК 615.453.1

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ДРАЖЕ С ИЗОНИАЗИДОМ И ОФЛОКСАЦИНОМ

Ю.В. Шикова¹, О.Е. Зайцева^{1*}, А.Р. Кадыров¹, Е.В. Симонян², Т.А. Лиходед¹

Резюме. Разработан состав и технологическая схема получения комбинированных драже, содержащих изониазид и офлоксацин. Изучены показатели качества разработанных драже. Установлен срок годности драже с изониазидом и офлоксацином – 2 года при хранении в банках из стекломассы с винтовой горловиной, закрытых пластмассовыми крышками, в сухом, защищенном от света месте при температуре 20–25 °С.

Ключевые слова: драже, изониазид, офлоксацин.

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY FOR THE PREPARATION OF THE DRAGEE WITH IZONIAZIDE AND OILOXACIN

Yu.V. Shikova¹, O.E. Zaytseva^{1*}, A.R. Kadyrov¹, E.V. Simonyan², T.A. Lihoded¹

Abstract. A composition and a technological scheme for the preparation of the combined dragees, containing isoniazid and ofloxacin, were developed. The parameters of the quality of the developed dragees, were studied. The shelf life of the dragee with isoniazid and ofloxacin has been established, when stored 2 years, in glass-massed banks with a screw mouth closed with plastic caps in a dry, dark place at a temperature of 20–25 °C.

Keywords: dragee, isoniazid, ofloxacin.

1 – ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

2 – ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

1 – Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russia

2 – South-Urals State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 64, Vorovsky str., 454092, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: olamz@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез продолжает оставаться ведущей инфекционной причиной смерти в мире [1]. Несмотря на прогресс, достигнутый в повышении темпов лечения туберкулеза, большую озабоченность у медицинской общественности вызывает лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза – бактерии *Mycobacterium tuberculosis* [2]. Считается, что рост случаев множественного лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ-ТБ) в основном обусловлен низким комплаенсом пациентов к длительной комбинированной противотуберкулезной терапии [1]. Для решения этой проблемы проводится переоценка существующих противотуберкулезных схем, в том числе и комбинаций с фторхинолоном, для оптимизации их эффективности, профиля безопасности, продолжительности и стоимости [3–8].

Разработка новых лекарственных препаратов, улучшенных схем лечения в течение следующего десятилетия признана важнейшей

стратегией ВОЗ по борьбе с туберкулезом, принятой Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2015 г., предусматривающей резкое сокращение случаев туберкулеза и смертности от него [6]. ВОЗ и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, IUATLD) рекомендуют использование комбинаций с фиксированной дозой противотуберкулезных лекарственных средств в единой лекарственной форме (Fixed dose drug combinations (FDCs), что упрощает назначение лекарственных средств и может ограничивать риск МЛУ-ТБ, возникающего в результате неправильного выбора препарата и монотерапии [9–13].

Поскольку новые противотуберкулезные препараты бедаквилин и деламаид (деламаид не зарегистрирован в РФ, минимальная стоимость на курс лечения – 1700 долларов США) очень дороги, существующие проблемы приверженности пациентов к лечению туберкулеза могут быть решены при рациональном использова-

нии доступных противотуберкулезных лекарственных средств в новых комбинациях с фиксированной дозой, что является весьма актуальным [14–16]. Проведенный товароведческий анализ зарегистрированных в РФ противотуберкулезных средств позволил обосновать состав нового комбинированного противотуберкулезного препарата в лекарственной форме драже, содержащего изониазид и офлоксацин [17]. Оба лекарственных средства обладают доказанным бактерицидным эффектом в отношении *M. tuberculosis* и действуют на вне- и внутриклеточно расположенных возбудителей. Кроме того, для изониазида характерны низкая активность в отношении атипичных микобактерий и к нему при монотерапии быстро развивается резистентность возбудителя (в 70% случаев) [18]. Офлоксацин является противомикробным средством широкого спектра действия из группы фторхинолонов, активен в отношении большого числа микроорганизмов, в том числе и быстрорастущих атипичных штаммов *M. tuberculosis* [19]. Офлоксацин имеет идентичную биодоступность при пероральном приеме и парентеральном введении, практически не метаболизируется в печени, резистентность микроорганизмов к нему развивается редко, и его можно назначать одновременно со многими антибактериальными препаратами, в том числе и противотуберкулезными.

Использование комбинации изониазида и офлоксацина с фиксированными дозами в виде драже имеет потенциал в повышении комплаенса пациентов, так как эта лекарственная форма отличается удобством применения и сокрытием неприятного вкуса действующих веществ, что может способствовать соблюдению пациентами медикаментозного режима и тем самым повысить эффективность лечения туберкулеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработан состав и технологическая схема получения нового комбинированного противотуберкулезного лекарственного препарата в виде драже с наличием действующих веществ: изониазида (ФС 42-0236-07) и офлоксацина (П-8-242 № 009143 17.02.97). В одном драже массой 0,85–0,9 г содержалось 0,3 г изониазида и 0,4 г офлоксацина.

Из вспомогательных веществ для покрытия ядра драже использовалась смесь молочного сахара (ГОСТ Р 54664-2011 «Сахар молочный»), крахмала картофельного 1500 (ГОСТ 7699-78 «Крахмал картофельный») и кросповидона Polyplasdone (25249-54-1, Shanghai, China) в соотношении 2:1:1. Применялся 7% водный раствор картофельного крахмала в качестве увлажнителя 1; 3% водный раствор повидона (Plasdone C) в качестве увлажнителя 2; спиртовой раствор (этиловый спирт 95%), содержащий 5 мас. % ацетилфталилцеллюлозы (АФЦ) и 2 мас. % твина-80, в качестве ацидоустойчивого покрытия – увлажнителя 3; смесь 64% раствора сахарного сиропа и 1,5% водного раствора коллидона 25 в соотношении 5:1 в качестве увлажнителя 4.

Кросповидон Polyplasdone использовался в качестве дезинтегранта для наилучшего набухания действующих веществ и для обеспечения распадаемости. 3% водный раствор повидона (Plasdone C) выполнял функцию связующего агента благодаря своей способности к склеиванию и хорошим поверхностно-активным свойствам.

Коллидон-25 (НД 42-8482-98) (BASF, Германия) применялся в качестве пленкообразующего вещества для покрытия драже. Для получения драже использовали: сахар (ГОСТ 21-94), АФЦ (ФС 42-1263-79) (Acros), ацетон (ГОСТ 2603), спирт этиловый 95% (ФС.2.1.0036.15).

Все компоненты, входящие в состав комплексного драже, разрешены для медицинского применения.

Оценку качества драже с изониазидом и офлоксацином проводили по следующим показателям: внешний вид, подлинность и количественное содержание действующих веществ в драже, средняя масса, диаметр, целостность и прочность, время их распадаемости в искусственных пищеварительных соках, а также скорость высвобождения изониазида и офлоксацина из лекарственной формы.

Подлинность изониазида: драже растворяли в 5 мл воды очищенной, прибавляли 5 капель раствора сульфата меди. Раствор окрашивался в голубой цвет, и появлялся осадок, который при последующем нагревании растворялся, голубая окраска раствора при дальнейшем нагревании переходила в изумрудно-зеленую, а затем в грязно-желтую. При этом выделялись пузырьки газа.

Количественное определение изониазида: около 1 г порошка растертой лекарственной формы помещали в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 200 мл, растворяли в 100 мл воды очищенной, прибавляли 2 г гидрокарбоната натрия, 50 мл 0,1 н. раствора йода и оставляли на 30 мин в темном месте. После этого ставили на 10 мин в баню со льдом, затем небольшими порциями добавляли 20 мл кислоты хлороводородной (1:2). Избыток йода оттитровывали 0,1 М раствором тиосульфата натрия (индикатор – крахмал).

Подлинность офлоксацина определяли при помощи хлорида железа (III): с ним офлоксацин давал красное окрашивание.

Количественное определение офлоксацина: около 1 г (точная навеска) порошка растертой лекарственной формы помещали в сухую колбу, растворяли в 10 мл ледяной уксусной кислоты, перемешивали 3–5 мин и фильтровали через сухой беззольный фильтр. Осадок в колбе и на фильтре промывали ледяной уксусной кислотой 2 раза по 5 мл. Фильтрат собирали в сухую колбу для титрования, прибавляли 2 капли кристаллического фиолетового и титровали 0,1 М раствором кислоты хлорной от фиолетового до зеленого окрашивания.

Применялись следующие приборы для определения механической прочности: тестеры для проведения испытания на истираемость РТФ 10Е; портативный тестер определения твердости РТВ-М – для изучения прочности на раздавливание. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XIII изд. (ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм») были проведены исследования по изучению кинетики высвобождения действующих веществ [20]. Определение проводили с использованием прибора «Вращающаяся корзинка». Среда растворения – буферный раствор с рН 6,8, объем среды растворения – 900 мл, перемешивание со скоростью 100 об/мин, время отбора проб – через каждые 15 мин. Количественное содержание высвободившихся из драже действующих веществ – изониазида и офлоксацина – в среду определяли методом УФ-спектрофотометрии (при длине волны для изониазида 234 ± 1 нм, для офлоксацина – 214 ± 1 нм) в кювете с толщиной слоя 10 мм на приборе HEWLETT PACKARD 8452A. Расчет вели по сравнению со стандартным образцом.

Растворение разработанных драже с изониазидом и офлоксацином определялось на ручном тестере растворения РТ-DТ70. Распадаемость проводили на электронном тестере контроля таблеток ERWEKA ZT 221 (Германия).



Тестер распадаемости ERWEKA ZT 221

Драже с изониазидом и офлоксацином получали в лабораторных условиях в дражировочном котле емкостью 350 см³ с использованием стандартной сахарной крупки диаметром 2 мм. Диаметр драже определяли с помощью штангенциркуля (цифровой штангенциркуль «МЕГЕОН-80700») с точностью до 0,5 мм.

Технология получения комбинированного лекарственного препарата с изониазидом и офлоксацином в виде драже включала 11 стадий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что оптимальным наполнителем в драже является смесь вспомогательных веществ: молочного сахара, крахмала картофельного 1500 и кросповидона Polyplasdone в соотношении 2:1:1, а также увлажняющих растворов: 7% водного раствора картофельного крахмала, 3% водного раствора повидона (Plasdone C), спиртового раствора (этиловый спирт 95%), содержащего 5 мас. % АФЦ и 2 мас. % твина-80. Вспомогательное вещество коллидон-25 препятствовало растрескиванию сахарного покрытия в драже с потерей влаги при высушивании, а смесь его 1,5% водного раствора с 64% раствором сахарного сиропа 64% в соотношении 5:1 благодаря повышенной адгезии к поверхностям обеспечивала надежную фиксацию слоев действующих веществ и вспомогательных веществ в завершающее глянцевое покрытие. Лекарственная форма драже предполагала удобство применения, стойкость при хранении.

1 стадия получения драже – наращивание слоя крахмала картофельного с раствором увлажнителя 1: смеси вспомогательных веществ – молочного сахара, крахмала картофельного 1500 и кросповидона Polyplasdone в соотношении 2:1:1, а также 7% водного раствора картофельного крахмала – на сахарную крупку (ядра) до диаметра драже 3 мм. Загрузка – 25 ядер, скорость вращения – 72 об/мин, угол наклона – 90°, принудительная подача теплого воздуха для подсушивания. Затем ядра равномерно увлажняли заранее приготовленным раствором связывающего вещества – увлажнителя 1.

2 стадия. Нанесение первого слоя офлоксацина (0,2 г) и увлажнение 2–3 раза увлажнителем 1, диаметр драже – 4 мм, сушка драже.

3 стадия. Накатка слоя 3% водного раствора повидона (Plasdone C), после чего драже подсушивали, диаметр драже – 6 мм.

4 стадия. Нанесение первого слоя изониазида (0,15 г), предварительно измельченного и просеянного через сито № 61, с увлажнителем 1 и с периодическим подсушиванием теплым воздухом, диаметр драже – 7 мм.

5 стадия. Наносили 3% водный раствор повидона (Plasdone C) – 2–3 слоя (увлажнитель 2).

6 стадия. Нанесение второго слоя офлоксацина (0,2 г) с увлажнителем 1 – 2–3 раза, после чего драже подсушивали в сушильном шкафу при температуре 45 °С.

7 стадия. Покрывали слоем увлажнителя 2 и далее наносили второй слой изониазида (0,15 г) с увлажнителем 1 и при периодическом подсушивании теплым воздухом, диаметр драже – 7,5 мм.

Подсушенные драже отсеивали от пыли и взвешивали, загружали в дражировочный котел для продолжения технологического процесса. На увлажненные драже в несколько приемов наносили порошок изониазида при периодическом подсушивании теплым воздухом.

8 стадия. Нанесение слоя наполнителя – молочного сахара, крахмала картофельного 1500 и кросповидона Polyplasdone в соотношении 2:1:1 – до диаметра драже 9 мм, драже периодически подсушивали теплым воздухом.

9 стадия. В 100 г 95% спирта этилового растворяли 5,0 г АФЦ и 2,0 г твина-80. Нанесение слоев спиртового раствора, содержащего АФЦ 5% и 2% твина-80, – 2–3 слоя (увлажнитель 3), драже подсушивали.

10 стадия. Нанесение слоя сахарного покрытия с 1,5% раствором коллидона-25 (увлажнитель 4) – 2–3 слоя, драже подсушивали, диаметр драже – 9–9,5 мм.

11 стадия. Готовую продукцию упаковывали в банки из стекла НС-1 с натягиваемой укупорочной крышкой. Далее банки упаковывали в групповую или транспортную тару в соответствии с ГОСТ 17768-90, ОСТ 64-071-89 и РД 00001910-6-92.

Полученные драже имели правильную шарообразную форму диаметром 9–9,5 мм с гладкой и ровной поверхностью однородного белого цвета или со слегка желтоватым оттенком. Показатели качества разработанного комплексного драже с изониазидом и офлоксацином в процессе хранения представлены в таблице 1.

В многослойной лекарственной форме разработанного драже слои действующих лекарственных средств чередовались со слоями экспериментально подобранных вспомогательных веществ. Последние благодаря ацидоустойчивости препятствовали высвобождению изониазида и офлоксацина в желудке. В модели кишечной среды драже с изониазидом и офлоксацином растворялось постепенно в течение одного часа и пролонгированно высвобождало эти лекарственные средства (рисунок 1). Более ускоренное высвобождение изониазида из лекарственной формы по сравнению с офлоксацином определялось его гидрофильными свойствами. Высокий уровень (95%) к 60 мин высвобождения офлоксацина из драже был достигнут благодаря использованию вспомогательного вещества повидон.

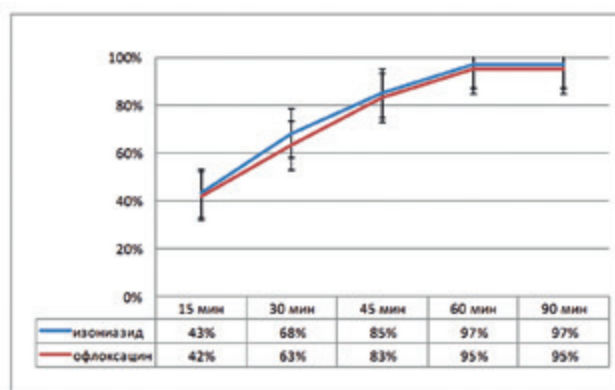


Рисунок 1. Кинетика высвобождения изониазида и офлоксацина из драже

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результатом экспериментальной работы явились разработка состава и получение нового комбинированного лекарственного препарата оте-

Таблица 1.

Стабильность драже с изониазидом и офлоксацином в процессе хранения в банках из стекла НС-1 с натягиваемой укупорочной крышкой при температуре 20–25 °С

Показатели качества	0 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 24 мес.	Через 27 мес.
Внешний вид	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Подлинность	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Ø ср., мм	9,34±0,05	9,33±0,05	9,33±0,05	9,33±0,05	9,33±0,05
Средняя масса, г	1,11±0,02	1,10±0,05	1,10±0,05	1,10±0,04	1,10±0,02
Прочность на истирание, %	99,30±0,15	99,30±0,1	99,30±0,1	99,50±0,1	98,835±0,15
Прочность на раздавливание, кг/см ² по ГФ в ньютонах	4±1	4±1	4±1	4±1	3,8±1
Распадаемость, мин	120±2	120±5	119±1	118±1	118±2
Содержание изониазида, г	0,30±0,02	0,30±0,12	0,30±0,10	0,30±0,15	0,29±0,05
Содержание офлоксацина, г	0,40±0,10	0,40±0,15	0,40±0,12	0,39±0,10	0,39±0,05

чественного производства в форме драже, содержащего изониазид и офлоксацин [21]. Изучено влияние вспомогательных веществ на показатели качества драже, а именно: целостность, прочность, высвобождение, распадаемость, установлен срок годности разработанных драже – 2 года при хранении в банках из стекломассы с винтовой горловиной, закрытых пластмассовыми крышками, в сухом, защищенном от света месте при температуре 20–25 °С.

Разработанный комбинированный противотуберкулезный препарат в форме драже с недорогими, доступными активными фармацевтическими субстанциями – изониазидом и офлоксацином, обладающими доказанной бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis*, перспективен для схем лечения туберкулеза, так как обеспечивает удобство применения, продолжительный срок хранения и приемлемую стоимость.

ЛИТЕРАТУРА

- Global tuberculosis report 2016 / World Health Organization. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary_ru.pdf?ua=1 (дата обращения 26.08.2017).
- C.M. Denkinger, M. Pai, D.W. Dowdy. Do we need to detect isoniazid resistance in addition to rifampicin resistance in diagnostic tests for tuberculosis? // *PLoS One*. 2014. V. 9(1).
- G. Ramachandran, S. Swaminathan. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications // *Drug Saf*. 2015. V. 38(3). P. 253–269.
- H.W. Lee, J.K. Lee, E. Kim, J.J. Yim, C.H. Lee. The effectiveness and safety of fluoroquinolone-containing regimens as a first-line treatment for drug-sensitive pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2016. V. 11(7).
- L.E. Ziganshina, A.F. Titarenko, G.R. Davies. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive) // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. V. (6).
- E.A. Kendall, S. Shrestha, T. Cohen, E. Nuermberger, K.E. Dooley, L. Gonzalez-Angulo, G.J. Churchyard, P. Nahid, M.L. Rich, C. Bansbach, T. Forissier, C. Lienhardt, D.W. Dowdy. Priority-setting for novel drug regimens to treat tuberculosis: an epidemiologic model // *PLoS Med*. 2017. V. 14(1).
- J.A. Caminero, G. Sotgiu, A. Zumla, G.B. Migliori. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect Dis*. 2010. V. 10(9). P. 621–629.
- S. Thee, A.J. Garcia-Prats, P.R. Donald, A.C. Hesselning, H.S. Schaaf. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children // *Tuberculosis (Edinb)*. 2015. V. 95(3). P. 229–245.
- B. Blomberg, S. Spinaci, B. Fourie, R. Laing. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis // *Bull World Health Organ*. 2001. V. 79(1). P. 61–68.
- R. Panchagnula, S. Agrawal, Y. Ashokraj, M. Varma, K. Sateesh, V. Bhardwaj, S. Bedi, I. Gulati, J. Parmar, C.L. Kaul, B. Blomberg, B. Fourie, G. Roscigno, R. Wire, R. Laing, P. Evans, T. Moore. Fixed dose combinations for tuberculosis: Lessons learned from clinical, formulation and regulatory perspective // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2004. V. 26(9). P. 703–721.
- C.S. Gautam, L. Saha. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point // *Br J Clin Pharmacol*. 2008. V. 65(5). P. 795–796.
- R. Taneja, A.J. Garcia-Prats, J. Furin, H.K. Maheshwari. Paediatric formulations of second-line anti-tuberculosis medications: challenges and considerations // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015. V. 19(12). P. 61–68.
- C.R. Gallardo, D. Rigau Comas, A. Valderrama Rodríguez, M. Roqué i Figuls, L.A. Parker, J. Caylà, X. Bonfill Cosp. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. V. (5).
- G. Sgaragli, M. Frosini, S. Saponara, F. Corelli. Human Tuberculosis. III. Current and Prospective Approaches in Anti-Tubercular Therapy // *Curr Med Chem*. 2016. V. 23(21). P. 2245–2274.
- G. Brigden, J.L. Castro, L. Ditiu, G. Grey, D. Hanna, M. Low, M.P. Matsoso, G. Perry, M. Spigelman, S. Swaminathan, E. Torreele, S. Wong. Tuberculosis and antimicrobial resistance – new models of research and development needed // *Bull World Health Organ*. 2017. V. 95(5). P. 315.
- C. Lienhardt, P. Nahid, M.L. Rich, C. Bansbach, E.A. Kendall, G. Churchyard, L. González-Angulo, L. D'Ambrosio, G.B. Migliori, M. Raviglione. Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: a WHO document // *Eur Respir J*. 2017. V. 49(1).
- Ю.В. Шикова, С.Н. Ивакина, А.Р. Кадыров, Е.В. Елова, О.Е. Зайцева, Т.А. Лиходед. Анализ ассортимента лекарственных препаратов для выявления и разработки нового комбинированного противотуберкулезного препарата // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016. Т. 11. № 5(65). С. 56–60.
- Изониазид // Регистр лекарственных средств России. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_627.htm (дата обращения 26.08.2017).
- Офлоксацин // Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 26.08.2017).
- ОФС.1.4.2.0014.15. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. URL: <http://pharmascopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/> (дата обращения 14.07.2017).
- Патент РФ № 2622754. Драже с изониазидом и офлоксацином для лечения туберкулеза / Ю.В. Шикова, А.Р. Кадыров, В.А. Лиходед, В.В. Плечев, Е.В. Елова, О.Е. Зайцева, Е.В. Симонян. – № 2016117627/16; опубл. 19.06.2017; Бюл. № 17.