

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ДРАЖЕ С ИЗОНИАЗИДОМ И ОФЛОКСАЦИНОМ

Кадыров А.Р., Шикова Ю.В.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ,
г. Уфа

Ключевые слова: изониазид, офлоксацин, драже, туберкулез.

Резюме: Разработан состав и технология получения драже с изониазидом и офлоксацином, проведена стандартизация полученных драже.

Актуальность. Заболевание туберкулез легких является инфекционным заболеванием и оно очень распространено в мире. Данное заболевание возникает от микробактерии или от туберкулезной бациллы, или подругому «палочки Коха». В 1882 году данная туберкулезная бацилла впервые была обнаружена Германским врачом Р.Кохом и была названа в честь него. Туберкулез легких, в основном наносит вред легким человека. Данным заболеванием можно заразиться только при близком контакте, т.е. воздушно-капельным путем. Микобактерия туберкулеза (МТ) обладает высокой устойчивостью во внешней среде. Она длительно сохраняет свою активность на предметах (одежде, посуде и пр.), устойчива к действию кислот и многих дезинфицирующих средств. На сегодняшний день известно множество лекарственных средств для лечения туберкулеза легких. Так, например, комбинированный лекарственный препарат противотуберкулезного действия, который содержит противотуберкулезный химиопрепарат - изониазид, а в качестве потенцирующего агента, усиливающего действие химиопрепарата, наночастицы серебра при определенном соотношении компонентов [3, 5]. Кроме того, лекарственное средство, содержащее изониазид и дибазол в качестве действующих веществ, интерполимерный комплекс поли(мет)акриловой кислоты и полиэтиленгликоля в качестве полимерного носителя [2].

Цель: целью настоящего исследования – разработка состава и стандартизации драже с изониазидом и офлоксацином, обладающих туберкулостатической активностью.

Задачи:

1) целью настоящего исследования – разработка состава и стандартизации драже с изониазидом и офлоксацином, обладающих туберкулостатической активностью.

Материалы и методы: Драже, содержащие лечебный комплекс, включающий изониазид 400 мг и офлоксацин 200 мг. Все компоненты, входящие в состав комплексных драже, разрешены для медицинского применения.

Изониазид (ФС 42-0236-07), обладающий противотуберкулезным, антибактериальным, бактерицидным действием, ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу и подавляет синтез миколовой кислоты (основного компонента клеточной мембраны микобактерий туберкулеза). Оказывает бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis* в стадии размножения, МПК 0,015 мкг/мл. Действует на

возбудителей, расположенных вне- и внутриклеточно (внутриклеточные концентрации в 50 раз превышают внеклеточные). Наиболее эффективен при остро протекающих процессах. Активность в отношении атипичных микобактерий низкая; сочетание изониазида и офлоксацина со вспомогательными веществами обеспечивает пролонгированное действие лекарственного комплекса за счет поверхностно-активных свойств вспомогательных веществ. Офлоксацин П-8-242 №009143 17.02.97. Офлоксацин эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Возможна перекрестная резистентность бактерий к офлоксацину и др. фторхинолонам. Спектр действия включает: *E. coli*, *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Yersinia* spp., *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* spp., в т.ч. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Aeromonas hydrophilia*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella* spp., в т.ч. *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Shigella sonnei*, *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Vibrio* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia* spp., *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*, *Mycobacterium tuberculosis* (включая мультирезистентные штаммы).

Результаты и их обсуждения. При проведении экспериментальных исследований было установлено, что оптимальным наполнителем в драже является смесь вспомогательных веществ – молочный сахар, крахмал картофельный 1500 и кросповидон Polyplasdone в соотношении 2:1:1, а также увлажняющие растворы 7% водный раствор картофельного крахмала, 3% водный раствор повидона (Plasdone C), спиртовой раствор, содержащий 5мас.% ацетилфталилцеллюлозы и 2мас.% твина-80. Смесь раствора сахарного сиропа 64% и 1,5% водного раствора коллидона 25 в соотношении 5:1 благодаря повышенной адгезии к поверхностям обеспечивает надежную фиксацию слоев действующих веществ и вспомогательных веществ в завершающее глянцевое покрытие. Фармацевтическая доступность офлоксацина в течение 1-2 часов, изониазида до 2 часов. Оптимальное сочетание вспомогательных веществ регулирует, обеспечивает пролонгированное ретард высвобождение, улучшает биодоступность изониазида и офлоксацина, которые впоследствии накапливаются и принимают вид драже, 5% раствор АФЦ обеспечивает ацидоустойчивое кишечнорастворимое покрытие. Сочетание сахарного сиропа 64% и коллидона 25 (5:1) обеспечивает глянцевое прочное сахарное покрытие (вспомогательное вещество коллидон 25 препятствует растрескиванию сахарного покрытия в драже с потерей влаги при высушивании). Придание формы драже с ретард высвобождением обеспечивает удобство и гигиеничность применения, стойкость при хранении. Вышеперечисленные компоненты в приведенных соотношениях позволяют получить новый состав лекарственной формы, обладающей стабильностью и регулируемой заданной временной распадаемостью через 2 часа с контролируемым ретард высвобождением в течение от 1 часа до 2 часов в тонком кишечнике изониазида и офлоксаци-

на, обладающих антимикробным и противотуберкулезным действием. Получают драже следующим образом:

1 стадия. Нарращивание слоя крахмала картофельного сраствором увлажнителя 1: смесь вспомогательных веществ – молочный сахар, крахмал картофельный 1500 и кросповидон Polyplasdone в соотношении 2:1:1, а также 7% водный раствор картофельного крахмала насахарную крупку (ядра) до диаметра драже 3мм в дражировочном котле. Загрузка 25 ядер, скорость вращения 72 об/мин., угол наклона 90°, принудительная подача теплого воздуха для подсушивания. Ядра равномерно увлажняют заранее приготовленным раствором связывающего вещества – увлажнителя 1.

2 стадия. Нанесение 1 слоя офлоксацина (200 мг на 1 драже) и увлажняя 2-3 раза увлажнителем 1, драже подсушивают.

3 стадия. Накатка слоя - 3% водный раствор повидона (Plasdone C), после чего драже подсушивают.

4 стадия. Далее наносят 1-й слой изониазида, предварительно измельченного и просеянного через сито №61 (150 мг на 1 драже) с увлажнителем 1 и периодически подсушивают теплым воздухом.

5 стадия. Наносят 3% водный раствор повидона (Plasdone C), - 2-3 слоя (увлажнитель 2).

6 стадия. Нанесение 2 слоя офлоксацина (200 мг на 1 драже) с увлажнителем 1 - 2-3 раза, после чего драже подсушивают.

7 стадия. Покрывают слоем увлажнителя 2 и далее наносят 2-й слой изониазида (150 мг на 1 драже) с увлажнителем 1. Подсушенные драже стандартизировали путем отсеивания от пыли и взвешивания, 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 – молочный сахар, крахмал картофельный 1500 и кросповидон Polyplasdone в соотношении 2:1:1 до диаметра драже – 9 мм, драже периодически подсушивают теплым воздухом.

9 стадия. В 100 г 95% спирта этилового растворили 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 подсушивают.

10 стадия. Нанесение слоя сахарного покрытия с 1,5% раствором коллидона 25 (увлажнитель 4) - 2-3 слоя, драже подсушивают.

11 стадия. Оценку качества полученных драже сизониазидом и офлоксацином проводят по следующим показателям: внешний вид, подлинность и количественное содержание изониазида и офлоксацина 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. В многослойной лекарственной форме слои действующих веществ чередуются со слоями вспомогательных веществ, которые препятствуют высвобождению изониазида и офлоксацина под действием факторов ЖКТ, создавая при этом заданное и

контролируемое высвобождение с эффектом пролонгации. Готовую продукцию упаковывают в банки из стекла НС-1 с натягиваемой укупорочной крышкой [1].

Исследования по проведению стандартизации, валидации методик, воспроизводимости проводилось в двух лабораториях на жидкостных хроматографах: "Стайер" фирмы Аквилон и Agilent 1200 в градиентном режиме с УФ детектированием. Драже предназначены для лечения туберкулеза, обладают механизмом высвобождения изониазида и офлоксацина, драже рекомендуется применять однократно в сутки. Средство растворяется через 2 часа после приема, поскольку очередность и время высвобождения действующих веществ программировано. Слои действующих веществ чередуются со слоями экспериментально подобранных вспомогательных веществ, которые препятствуют высвобождению в желудке, ацидоустойчивы за счет оптимального сочетания вспомогательных веществ, растворяются в тонком кишечнике, высвобождение изониазида и офлоксацина до своего разрушения под действием различных факторов в желудочно-кишечном тракте, а именно рН, ферментного состава и температуры. Результаты определения совместимости компонентов лекарственной формы представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Результаты определения совместимости компонентов лекарственных веществ

Наименование компонентов	Содержание примесей, %			
	Офлоксацина примесь	Изониазид, Примесь	Единичные неидентифицированные примеси, %	Сумма примесей, %
Офлоксацин	н/о	н/о	0,04 0,01 0,01 0,01	0,07
Изониазид	-	0,12	н/о	0,12
Офлоксацин+ вспомогательные вещества	н/о	0,12	0,05 0,02 0,01 0,02 0,01	0,23
Изониазид + вспомогательные вещества	н/о	-	0,08 0,02 0,03 0,02 0,01	0,18

			0,01	
			0.01	

Содержание изониазида примеси (единичной неидентифицированной примеси) должно быть не более 0,5 %. Сумма примесей, рассчитанная путем арифметического сложения содержания изониазида примеси, офлоксацина примесии единичных неидентифицированных примесей, должна быть не более 2,0 %. В результате полученных данных, анализ показал, что изониазид, офлоксацин и вспомогательные веществасовместимы друг с другом. Результаты стабильности драже в процессе хранения представлены в таблице 2.

Таблица 2- Результаты стабильности драже в процессе хранения

Показатели качества	Срок хранения, месяц, дата, № анализа					
	0, 20.10.15г. 201015	1, 20.11.15г. 201115	2, 20.12.15г. 201215	3, 20.01.16г 200116	4, 20.02.16г. 200216	5, 20.03.16г 200316
Органолептические свойства	Драже белого цвета с желтым оттенком формы шара	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
рН водного извлечения	6,5	6,5	6,3	6,2	6,2	6,2
Средняя масса, г	0,90	0,90	0,89	0,88	0,88	0,88

В результате определения стабильности драже в процессе хранения, было выявлено, что драже соответствует показателям качества, таким как органолептические свойства, рН водного извлечения и средняя масса [3].

Разработку норм качества полученных драже проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII и ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», представлены в таблице 3.

Таблица 3– Показатели и нормы качества дражес офлоксацином и изониазидом

Показатель качества	Требования	Вывод
Описание	Драже для внутреннего применения	Удовлетворяет
Внешний вид	Белого цвета с желтоватым оттенком, в форме шара, с гладкой поверхностью, диаметр 8,5 мм	Удовлетворяет

рН спиртового извлечения	6,0 – 6,5	Удовлетворяет
Подлинность изониазида	<u>Реакция подлинности с сульфатом меди.</u> Около 0,1 г порошка растертых драже взбалтывают с 10 мл воды очищенной в течение 10 минут, а затем фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата (раствор А). К 2 мл раствора «А» прибавляют 5 капель раствора сульфата меди. Раствор окрашивается в голубой цвет и появляется осадок, который при последующем нагревании растворяется, голубая окраска раствора при дальнейшем нагревании переходит в изумрудно-зеленую, а затем в грязно – желтую. При этом выделяются пузырьки газа.	Удовлетворяет
Подлинность офлоксацина	<u>Определение фтора после минерализации.</u> Фторид-ионы обесцвечивают ализариновый комплекс с цирконием (красного цвета), т.к. образуется прочный бесцветный комплекс $\text{Na}_2[\text{ZrF}_6]$.	Удовлетворяет
Количественное определение изониазида	ВЭЖХ	Удовлетворяет
Количественное определение офлоксацина	ВЭЖХ	Удовлетворяет

Проведены валидационные оценки разработанной методики количественного определения изониазида и офлоксацина в препарате. Для определения правильности методики применяли модельные смеси РСО в трех концентрациях в процентах относительно первоначального значения 80, 100, 120%. Полученный средний процент восстановления в трех концентрациях для трех повторностей составил 100,12 %, что укладывается в допустимые пределы приемлемости $100 \pm 5\%$. Достоверность методики определяли с помощью метода «введено-найдено» на четырех значениях концентраций. Относительная ошибка опытов с добавками находилась в пределах случайной ошибки предложенных методик, что свидетельствует об отсутствии ошибки систематической.

Выводы: В результате проведенных экспериментальных исследований разработан состав и технология получения драже с изониазидом и офлоксацином, уста-

новлены наполнители: молочный сахар, крахмал картофельный 1500, кросповидон Polypladsone (2:1:1) и увлажняющие жидкости: 7% водный раствор картофельного крахмала, 3% водный раствор повидона (Plasdone C), 5% спиртовой раствор ацетилфталилцеллюлозы и 2% твина-80. Смесь сахарного сиропа 64% и раствора коллидо-на 25 1% в соотношении 5:1 обеспечивают надежную фиксацию слоев изониазида и офлоксацина в сочетании с вспомогательными веществами в завершающее глянце-вое покрытие. Проведена стандартизация драже, методика количественного опреде-ления изониазида и офлоксацина в препарате валидирована по параметрам правиль-ность, прецизионность (сходимость и воспроизводимость) специфичность, линей-ность и диапазон. Полученные результаты свидетельствуют о воспроизводимости методики ($RSD \leq 1\%$) и незначительной погрешности определения.

Литература

1. Быков В.А., Шикова Ю.В., Плечев В.В. Разработка состава лечебной рентгено-диагностической системы (ЛРДС), содержащей оксиметилурацил, и технология ее получения // Башкирский химический журнал. –Уфа. -2004. –Т.11. -№4. –С.17-21.
2. Демихова О.В., Кеменова В.А., Чучалин А.Г. с соавт. / Противотуберкулезная компози-ция на основе изониазида, противотуберкулезная композиция, противотуберкулезное средство, противотуберкулезный препарат и способы его получения // патент RU 2491935, 2013г.
3. Симонян Е.В., Потемкин В.А., Шикова Ю.В., Лиходед В.А. с соавт. Теоретическое обос-нование некоторых фармакологических свойств и практическое исследование антиоксидантной активности производных двухосновных карбоновых кислот и урацила в сочетании с продуктами пчеловодства // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2013. - №1. – с.53-60.
4. Соснина О.Ю., Грачева И.Е. с соавт. Комбинированный лекарственный препарат проти-вотуберкулезного действия // Патент RU 2403050, 2010 г.
5. Лазарева Н.Б., Хайменова Т.Ю., Хайменов А.Я. Роль респираторных фторхинолонов в ле-чении туберкулеза легких при неэффективности препаратов первой линии // Антибиотики и хи-миотерапия, 2008, 53, 5-6.