

ТЕХНОЛОГИЯ, ИЗУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗОНИАЗИДА, ПИРАЗИНАМИДА, РИФАМПИЦИНА И ЭТАМБУТОЛА

Ю.А. Егошина, А.А. Самарцева, Л.А. Поцелуева, Р.Ш. Валиев, Т.Н. Галиуллина

Кафедра технологии лекарств (зав. — проф. Л.А. Поцелуева) Казанского государственного медицинского университета, кафедра фтизиатрии и пульмонологии (зав. — доц. Р.Ш. Валиев) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования, ПО "Татхимфармпрепараты" (нач. ЦЛО — канд. хим. наук Т.Н. Галиуллина), г. Казань

В настоящее время эффективность лечения больных туберкулезом в России по сравнению с данными литературы за период с 1992 по 1997 г. существенно снизилась. Например, показатели излечения больных с поражением органов дыхания уменьшились на 25,1%, абациллирование — на 27%, закрытие полостей распада — на 20,2% [4].

Лечение туберкулеза осуществляется в основном с помощью химиотерапевтических средств, в первую очередь изониазида, пиразинамида, рифампицина и этамбутола. Следствием монотерапии лишь одним из указанных противотуберкулезных антибактериальных препаратов (АБП) является повышение устойчивости к нему микобактерий туберкулеза с последующим в результате этого снижением эффективности лечения. Поэтому введена практика комбинированной терапии с одновременным назначением больному нескольких противотуберкулезных средств, что позволяет предотвратить развитие лекарственной резистентности, получить более выраженный эффект, а также снизить риск возникновения побочных реакций за счет снижения суммарной дозировки лекарственных препаратов. Однако такой способ лечения больных туберкулезом в большинстве случаев вызывает определенные неудобства, связанные, в первую очередь, с необходимостью одновременного приема больным большого количества таблеток, драже и других лекарственных форм нескольких наименований АБП.

Так, при комбинированной терапии в зависимости от формы выпуска суточная доза изониазида (0,4—0,6 г) составляет две-шесть таблеток на единовременный прием, пиразинамида (1,0—1,5 г) — две-три таблетки, рифампицина (0,6 г) — четыре капсулы, этамбутола — две-двенадцать таблеток. Таким образом, при комбинированной терапии АБП больному в течение суток необходимо принять от десяти до двадцати таблеток и капсул [1]. Возникла необходимость создания комбинированных АБП, содержащих несколько лекарственных субстанций данного ряда. За рубежом известны майрин — этамбутол (0,5 г) + изониазид (0,075 г) + рифампицин (0,15 г) фирмы-производителя "Wyeth-Lederle" (США), трикокс — рифампицин (0,15 г) + изониазид (0,19 г) + пиразинамид (0,35 г) фирмы-производителя "Themis Chemical LTD" (Индия) и препараты фирмы "Marion Merrell S.A." (Франция): рифатер — рифампицин (0,12 г) + изониазид (0,05 г) + пиразинамид (0,3 г) и рифинаг-150 или рифинаг-300 —

рифампицин (0,15 или 0,3 г) + изониазид (0,1 или 0,15 г).

Опыт использования названных комбинированных препаратов в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере МЗ РТ (г. Казань) показал, что оказание лекарственной помощи больным деструктивным туберкулезом легких комбинированными АБП с помощью трикоккса и рифатера не только не уступает по эффективности традиционным режимам их лечения с помощью АБП, но и имеет преимущества за счет уменьшения количества назначаемых на один прием таблеток. В то же время, по мнению большинства фтизиатров России, используемые в названных выше препаратах дозы изониазида явно недостаточны для оказания необходимого терапевтического эффекта. В связи с этим было апробировано использование трикоккса и рифатера в сочетании с дополнительными дозами отечественного изониазида в количествах до 15 мг/кг массы тела больного [5]. Технологические проблемы создания комбинированных АБП в связи с коммерческой тайной очень скупо освещены в научной и патентной литературе [10, 11].

На сегодняшний день к наиболее актуальным вопросам технологии изготовления лекарственных препаратов относится вопрос пролонгирования их действия. Для решения этой проблемы в отношении существующих АБП применяются различные технологические приемы: использование матричных носителей, микрокапсулирование и т.д. Так, для получения пролонгированной лекарственной формы изониазида использовали его микрокапсулирование в полимерную матрицу на основе этилцеллюлозы. В процессе приготовления микрокапсул исследовали влияние на их свойства скорости перемешивания и времени охлаждения реакционной смеси. Интересен факт использования циклогексана в качестве органического растворителя для уменьшения размеров микрокапсул, которые разделяли на фракции путем просеивания и получали из них таблетки обычным способом. Все таблетки из микрокапсул обладали хорошими механическими свойствами, что позволяло их рекомендовать для изготовления пролонгированной лекарственной формы [9].

Изготовлены гранулы изониазида с лектином (связующее вещество) и его сочетание с В-циклодекстрином (разрыхлитель). Данная лекарственная форма отличается повышенной биологической доступностью, пролонгированным действием и сниженной острой токсичностью [2].

В фармацевтической технологии предложены скелетные таблетки изониазида пролонгированного действия. В качестве основного матрицеобразующего компонента использовали дешевый и доступный полимер целлюлозы отечественного производства, который обеспечивает более длительный бактериостатический уровень концентрации лекарственной субстанции в крови. Скелетные таблетки были уже использованы в лечении 23 больных [3].

Разработана технология изготовления и определения биологической доступности таблеток изониазида пролонгированного действия с применением для влажного гранулирования этанольного раствора этилцеллюлозы, а в качестве полимерного наполнителя (пролонгатора) — сухого порошка этилцеллюлозы. Полученные гранулы изониазида обеспечивают равномерное высвобождение лекарственного вещества в течение 10—12 часов [6]. Методом прямого прессования были изготовлены матричные таблетки изониазида девяти прописей с использованием полиметилметакрилата, эудражита RSPM, поливинилхлорида и карбомера с содержанием изониазида в количестве 55%, полимеров — 20%, 25% или 30% [8].

При разработке таблеток рифампицина, покрытых оболочкой, и комбинированных лекарственных форм с включением рифампицина следует учитывать существование его полиморфных форм. Рифампицин бывает в виде двух кристаллических форм, одной аморфной и четырех сольватированных форм (S1 и S2 — из воды, S3 — из тетрагидрофурана, S4 — из четыреххлористого углерода). Эти формы были оценены методами термического анализа, ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Функции ИК-спектра позволили интерпретировать структурные особенности рифампицина, обусловленные полиморфизмом. Изучена относительная физическая стабильность различных полиморфных форм рифампицина, которые, в свою очередь, будут влиять на стабильность рифампицина в лекарственной форме [12].

Таблетки рифампицина получены путем прямого прессования. Вспомогательные вещества — авицел PH 101, Sta Rx-1500, безводная глюкоза или смеси авицел PH 101 со Sta Rx-1500 в соотношении 1:1 и 1:3 или авицел PH 101 с безводной глюкозой в соотношении 1:1. В коммерческие капсулы римактан-150, содержащего 150 мг рифампицина, дополнительно вводили 100 мг авицела PH 101 или Sta Rx-1500. Методом “вращающейся корзинки” в среде 0,1 и раствора HCL изучена скорость высвобождения рифампицина из таблеток и установлено, что она повышается в ряду 1-авицел PH 101 со Sta Rx-1500 (1:1), 2-авицел PH 101 с безводной лактозой (1:1) и авицел PH 101 с безводной лактозой (1:3) [13].

В опытах *in vitro* оценена скорость высвобождения рифампицина из однородных сферических микрогранул, полученных капельным введением ацетоновой суспензии рассчитанных количеств

рифампицина в вазелиновое масло при температуре около 30—40°C с последующим покрытием их кишечнорастворимой оболочкой на основе акриловой и метакриловой кислот (“Eudragit RS”). С помощью сканирующей электронной микроскопии и ИК-спектрофотометрии установлено, что покрытие этой оболочкой обеспечивает пролонгированное терапевтическое действие рифампицина, позволяет снизить дозу и соответственно риск возникновения побочных реакций [7].

В литературе имеются данные о влиянии стеарата магния в качестве вспомогательного вещества на качество таблеток пиразинамида. Установлено, что при использовании стеарата магния в одинаковых количествах в зависимости от размера частиц получают таблетки с различной твердостью и распадаемостью, что определяет и биологическую доступность препарата. Установлена прямая взаимосвязь между площадью поверхности стеарата магния и силой выталкивания таблеток из матриц [8].

Таким образом, в литературе достаточно широко освещены технологические аспекты изготовления лекарственных форм изониазида и оценки их биофармацевтических свойств. Относительно же рифампицина и пиразинамида по означенным аспектам существуют лишь отдельные сведения, а об этамбутоле вообще отсутствует соответствующая информация. В то же время вопросам клинического изучения и применения указанных выше препаратов как *per se*, так и в комбинации друг с другом в литературе уделяется достаточное внимание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Харьков, 1997.
2. Саджая Л.А., Василенко Ю.К. и др. Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. — М., 1997.
3. Селезнев Е.Ф., Колобков Е.С., Гринюк И.Л.// Фармация. — 1978. — № 4. — С. 24—26.
4. Скулкова Р.С., Шаликова Г.В., Пибалг Л.К. и др.// Фармация. — 1998. — № 6. — С. 7—10.
5. Соколова Г.Б., Аксенова В.А., Корякин В.А. и др.// Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. — М., 1996.
6. Сонин Б.В., Горнов А.В., Назаров Б.В.// Фармация. — 1986. — № 5. — С. 26—29.
7. Baric B.B., Gupta B.K., Pal M.// S.J.P. Pharma Sci. — 1993. — Vol. 3. — P. 472—476.
8. Bulut-Oner F., Capan Y. et al.// Farmaco. Rd. Prat. — 1989. — Vol. 44. — P. 739—752.
9. Frattini C., Simioni L.// Drug. Dev. and Ind. Pharm. — 1984. — Vol. 10. — P. 1117—1130.
10. Jalsenjak J., Nixon J.R., Senjovic R., Stivic I.// J. Pharmacol. — 1980. — Vol. 32. — P. 578—568.
11. Maejima Fori, Ohsawa Fakashii et al.// Chem. and Pharm. Bull. — 1992. — Vol. 40. — P. 488—452.
12. Pelizza G., Nebuloni V., Ferrari P., Callo G.G.// Farmaco. — 1977. — Vol. 32. — P. 471—481.
13. Udeala O.K. Ale S.A.S.// Sci. Techn. Prat. Pharm. — 1987. — Vol. 3. — P. 861—867.

Поступила 10.01.00.