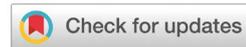


<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-55-69>
УДК 615.014:615.214.22:615.453.6:616-002.5



Оригинальная статья / Research article

Разработка гастроретентивной лекарственной формы нового перспективного противотуберкулезного лекарственного средства макозинов

В. Г. Нестеренко¹, Р. Н. Болгарин², Б. А. Рудой^{2*}, Д. Х. Салахетдинов³,
Ю. Г. Казаишвили², В. С. Щербакова², Н. А. Никитина², Ю. В. Медведев^{4,5}, Е. Н. Фишер^{4,5},
Е. А. Малашенко⁵, И. Е. Шохин⁴

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России), 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18

² ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», 125252, Россия, г. Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12

³ ООО «НоваМедика ИнноТех», 109316, Россия, г. Москва, Волгоградский пр-т, д. 42, к. 5, пом/ком 1/606

⁴ ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), 117246, Россия, г. Москва, Научный пр., д. 20, стр. 3

⁵ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

* Контактное лицо: Рудой Борис Анатольевич. E-mail: Boris.Rudoy@nearmedic.ru

ORCID: В. Г. Нестеренко – <https://orcid.org/0000-0001-5623-2466>; Р. Н. Болгарин – <https://orcid.org/0000-0001-8679-4857>; Б. А. Рудой – <https://orcid.org/0000-0003-4421-1777>; Д. Х. Салахетдинов – <https://orcid.org/0000-0001-5451-0039>; Ю. Г. Казаишвили – <https://orcid.org/0000-0003-0826-4177>;

В. С. Щербакова – <https://orcid.org/0000-0002-7251-8744>; Н. А. Никитина – <https://orcid.org/0000-0002-0444-5934>; Ю. В. Медведев – <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>; Е. Н. Фишер – <https://orcid.org/0000-0002-6456-7669>; Е. А. Малашенко – <https://orcid.org/0000-0002-4183-7822>; И. Е. Шохин – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Статья поступила: 26.05.2020

Статья принята в печать: 29.06.2021

Статья опубликована: 25.08.2021

Резюме

Введение. В связи с увеличением частоты выявления случаев туберкулеза, вызванных штаммами микобактерий, устойчивых не только к традиционным, но и недавно введенными в клинический оборот противотуберкулезным средствам актуальной является задача поиска и разработки новых лекарственных средств, способных эффективно подавлять мультирезистентные МЛУ и ШЛУ – штаммы *M. tuberculosis*. Одним из наиболее перспективных классов такого рода соединений являются трифтор-производные бензотиазионов, и, в частности, соединение РВТЗ169 (МНН макозинон). Однако макозинон обладает существенными особенностями физико-химических свойств, которые затрудняют разработку на его основе лекарственных форм для перорального применения. Он относится к классу IV по BCS и характеризуется низкой растворимостью, низкой липофильностью, выраженной зависимостью растворения от pH среды, очень низкой биодоступностью при приеме внутрь.

Цель. Обосновать целевой профиль, критические показатели качества и разработать прототип пероральной лекарственной формы с модифицированным высвобождением макозинона, позволяющей в максимальной степени реализовать его фармакологическую активность.

Материалы и методы. На основе фармацевтической субстанции макозинона гидрохлорида и различных вспомогательных веществ нарабатывали экспериментальные таблетки с дозировкой макозинона 500 мг. Оценивали влияние состава сред и добавляемых вспомогательных веществ на растворимость макозинона в различных биорелевантных средах, степень набухания в жидкости и степень мукоадгезии экспериментальных таблеток к слизистой желудка свиньи. Для оценки кинетики высвобождения активного вещества использовали метод ВЭЖХ.

Результаты и обсуждение. С учетом особенностей свойств макозинона обоснована целесообразность создания его гастроретентивных лекарственных форм с замедленным высвобождением активного вещества, механизм задержки которых в верхних отделах желудочно-кишечного тракта обеспечивается за счет набухания таблеток и повышенной адгезии к слизистой желудка. Экспериментально испытаны различные образцы таблеток, в которых модификация высвобождения активного вещества и степень набухания и мукоадгезии варьировали за счет введения в состав формуляций различных вспомогательных веществ, в том числе известных набухающих и биоадгезивных матричных агентов.

Заключение. Наиболее перспективными для последующих фармакокинетических исследований признаны образцы высокодозированных (500 мг) набухающих и мукоадгезивных таблеток, созданных по технологии двухстадийной грануляции с включением в состав первичных гранул смеси макозинона и гидроксипропил-бета-циклодекстрина и последующим внесением в межгранульное пространство комбинаций растворимого и нерастворимого гидрофильных набухающих и мукоадгезивных матричных агентов (ГПМЦ, ГЭЦ, ПЭО).

Ключевые слова: туберкулез, макозинон, гастроретентивная таблетка, модифицированное высвобождение, мукоадгезия, циклодекстрин

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В. Г. Нестеренко, Б. А. Рудой, Р. Н. Болгарин, Н. А. Никитина обосновали актуальность работы. Б. А. Рудой осуществлял научное руководство исследованием. Д. Х. Салахетдинов разрабатывал составы и нарабатывал экспериментальные таблетки. Ю. Г. Казаишвили, В. С. Щербакова проводили исследования свойств таблеток. И. Е. Шохин, Ю. В. Медведев, Е. Н. Фишер, Е. А. Малашенко исследовали растворение образцов. Б. А. Рудой, Д. Х. Салахетдинов, Ю. Г. Казаишвили подготовили текст статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Нестеренко В. Г., Болгарин Р. Н., Рудой Б. А., Салахетдинов Д. Х., Казаишвили Ю. Г., Щербакова В. С., Никитина Н. А., Медведев Ю. В., Фишер Е. Н., Малашенко Е. А., Шохин И. Е. Разработка гастроретентивной лекарственной формы нового перспективно-го противотуберкулезного лекарственного средства макозинов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):55–69. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-55-69>

© Нестеренко В. Г., Болгарин Р. Н., Рудой Б. А., Салахетдинов Д. Х., Казаишвили Ю. Г., Щербакова В. С., Никитина Н. А., Медведев Ю. В., Фишер Е. Н., Малашенко Е. А., Шохин И. Е., 2021

© Nesterenko V. G., Bolgarin R. N., Rudoy B. A., Salakhedinov D. K., Kazaiashvili Yu. G., Scherbakova V. S., Nikitina N. A., Medvedev Yu. V., Fisher E. N., Malashenko E. A., Shohin I. E., 2021

Development of a Gastro-retentive Dosage Form of a New Promising Anti-tuberculosis Drug Macozinone

Vladimir G. Nesterenko¹, Roman N. Bolgarin², Boris A. Rudoy^{2*}, Damir K. Salakhmetdinov³, Yuri G. Kazaishvili², Victoria S. Scherbakova², Natalia A. Nikitina², Yuri V. Medvedev^{4,5}, Elizaveta N. Fisher^{4,5}, Evgeniya A. Malashenko⁵, Igor E. Shohin⁴

¹ N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology, 18, Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

² LLC "NEARMEDIC PHARMA", 12, Aviakonstruktora Mikoyana str., Moscow, 125252, Russia

³ LLC "NovaMedica Innotech", room 1/606, building 5, building 5, 42, Volgogradskiy prospect, Moscow, 109316, Russia

⁴ LLC "CPHA", 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia

⁵ I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Boris A. Rudoy. E-mail: Boris.Rudoy@nearmedic.ru

ORCID: Vladimir G. Nesterenko – <https://orcid.org/0000-0001-5623-2466>; Roman N. Bolgarin – <https://orcid.org/0000-0001-8679-4857>; Boris A. Rudoy – <https://orcid.org/0000-0003-4421-1777>;

Damir K. Salakhmetdinov – <https://orcid.org/0000-0001-5451-0039>; Yuri G. Kazaishvili – <https://orcid.org/0000-0003-0826-4177>;

Victoria S. Scherbakova – <https://orcid.org/0000-0002-7251-8744>; Natalia A. Nikitina – <https://orcid.org/0000-0002-0444-5934>;

Yuri V. Medvedev – <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>; Elizaveta N. Fisher – <https://orcid.org/0000-0002-6456-7669>;

Evgeniya A. Malashenko – <https://orcid.org/0000-0002-4183-7822>; Igor E. Shohin – <https://orcid.org/0000-0002-1185-8630>.

Received: 26.05.2020 Revised: 29.06.2021 Published: 25.08.2021

Abstract

Introduction. Due to increase in the frequency of detecting cases of tuberculosis caused by strains of mycobacteria with resistance not only to traditional, but also recently introduced into clinical circulation anti-tuberculosis drugs, it is urgent to search for and develop new drugs that can be effective against multidrug-resistant (MDR-TB) and extensively drug resistant (XDR-TB) strains. One of the most promising classes of such compounds are fluorine derivatives of benzothiazinones, and particularly compound PBTZ169 (INN macozinone). This antibiotic has a high specificity against mycobacteria tuberculosis (*M. tuberculosis*), inhibiting one of the key enzymes of cell wall synthesis. However, macozinone as an active pharmaceutical ingredient has significant features of physical and chemical properties that hinder the development of oral dosage forms based on it. It is classified as class IV by BCS and is characterized by a very low solubility and lipophilicity, a pronounced dependence of dissolution rate on the pH of the medium, and very low bioavailability when taken orally.

Aim. To substantiate the target profile, critical quality attributes and to develop a prototype of an oral dosage form with modified release of macozinone, allowing to maximize its pharmacological activity.

Materials and methods. Using pharmaceutical substance macozinone hydrochloride and various excipients, experimental tablets with a dosage of 500 mg macozinone were developed. The influence of the composition of the media and the added excipients on the solubility of macozinone in various biorelevant media, the degree of swelling in the liquid and the degree of mucoadhesion of the experimental tablets to the mucus of the pig stomach were evaluated. The HPLC method was used to evaluate the kinetics of the release of the active substance.

Results and discussion. In this work, the expediency of creating macozinone-containing gastro-retentive dosage forms with a slow release of the active substance, the delay mechanism of which is provided by swelling and increased adhesion to the gastric mucosa, has been substantiated. Various tablet samples were experimentally tested in which the modification of the release of the active substance and the degree of swelling and mucoadhesion were varied by introducing various excipients into the formulations, including known swelling and bioadhesive matrix agents.

Conclusion. According to the results of the experiments, samples of high-dose (500 mg) swellable and mucoadhesive tablets created by the technology of two-stage granulation with the inclusion of macozinone – hydroxypropyl-beta-cyclodextrin mixtures in the primary granules and introduction of combinations of soluble and insoluble hydrophilic matrix agents into the intergranular space were recognized as the most promising for subsequent pharmacokinetic studies.

Keywords: tuberculosis, macozinone, gastro-retentive tablet, modified release, mucoadhesion, cyclodextrin

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Vladimir G. Nesterenko, Boris A. Rudoy, Roman N. Bolgarin, Natalia A. Nikitina substantiated the actuality of the work. Boris A. Rudoy carried out scientific management of the entire research. Damir K. Salakhmetdinov developed the compositions and produced experimental tablets. Yuri G. Kazaishvili, Victoria S. Scherbakova conducted research on the properties of tablets. Igor E. Shohin, Yuri V. Medvedev, Elizaveta N. Fisher, Evgeniya A. Malashenko investigated the dissolution of samples. Boris A. Rudoy, Damir K. Salakhmetdinov, Yuri G. Kazaishvili prepared the text of the article. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Nesterenko V. G., Bolgarin R. N., Rudoy B. A., Salakhmetdinov D. K., Kazaishvili Yu. G., Scherbakova V. S., Nikitina N. A., Medvedev Yu. V., Fisher E. N., Malashenko E. A., Shohin I. E. Development of a gastro-retentive dosage form of a new promising anti-tuberculosis drug macozinone. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(3):55–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-3-55-69>

АББРЕВИАТУРА

КИ – клиническое исследование; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; ГПМЦ – гидроксипропилцеллюлоза; ГПЦД – гидроксипропил-бета-циклодекстрин; ГЭЦ – гидроксипропилцеллюлоза; ПЭО – полиэтиленоксид; МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза; ПАВ – поверхностно-активные вещества; ЦД – циклодекстрин.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема повышения эффективности лечения туберкулеза и других микобактериозов приобрела особую актуальность в связи с увеличением распространенности резистентности штаммов возбудителя к известным лекарственным препаратам. По данным ВОЗ в 2019 году зарегистрировано около полумиллиона новых случаев с ри-

фампицин-резистентной формой туберкулеза, 78 % из которых имели множественную лекарственную устойчивость (МЛУ). При этом РФ входит в число трех стран (наряду с Индией и Китаем) с наибольшим распространением устойчивых к антибиотикам форм туберкулезной инфекции [1, 2]. В последние годы в разных регионах мира обнаруживается все больше случаев туберкулеза, вызванного штаммами микобактерий, приобретшими устойчивость к недавно введенным в клиническую практику препаратам – беквамину и деламаниду [3–6]. В связи с этим поиск противотуберкулезных препаратов с новыми механизмами действия является актуальной и приоритетной задачей в области создания эффективных антибиотиков [7–9].

К настоящему времени научными исследованиями на доклиническом и клиническом уровне показано, что для лечения туберкулеза перспективным является новый класс химических соединений – 2-аминозамещенные-1,3-бензотиазин-4-оны. Соединения данного класса имеют уникальный и специфичный для микобактерий механизм ингибирования роста и размножения микроорганизма – подавление активности фермента декапренил-фосфорибоза-2'-эпимеразы 15 (DprE1), необходимой для синтеза компонента клеточной стенки микобактерий. Представитель этого класса – 2-[4-(цикло-5-гексилметил)пиперазин-1-ил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4Н-1,3-бензотиазин-4-он (PBTZ169, МНН макозинон) [10, 11] – является одним из наиболее изученных кандидатов для разработки противотуберкулезного лекарственного средства с широким спектром действия [12–15]. Поэтому актуальной является задача разработки эффективной лекарственной формы этого соединения.

Известно, что противотуберкулезные препараты первого и второго ряда в настоящее время представляют собой исключительно пероральные твердые формы (таблетки, капсулы) [2, 16].

В то же время макозинон как химическое соединение обладает существенными особенностями, которые затрудняют разработку на его основе эффективного лекарственного препарата для приема внутрь. Он практически не растворим в воде и одновременно характеризуется низкой липофильностью. Макозинон является слабым основанием ($pK_a = 5,9$) с выраженной зависимостью растворимости от значений pH: имеет исходно очень низкую растворимость в воде при pH 1-2, которая резко снижается при снижении кислотности, при pH > 5 вещество теряет растворимость в воде и кристаллизуется, что препятствует его транспорту через слизистую кишечника.

По результатам испытания *in vitro* (в системе клеток Caco-2) макозинон отнесен к лекарственным с низкой проницаемостью [17, 18]. Низкая системная биодоступность макозинона (по разным оценкам от 1 до 8 %), отмеченная при проведении доклинических и клинических исследований с использованием пероральных лекарственных форм с немедленным высвобождением активного вещества (капсулы или суспензии) явилось причиной того, что ведение максимальных дозировок препарата (вплоть

до 640–1280 мг) не обеспечивали надежного достижения целевого уровня эффективной терапевтической концентрации макозинона в плазме крови [18, 19].

С учетом этих данных макозинон отнесен к фармакологически активным веществам IV класса по общепринятой классификации VCS (плохо растворимые, мало проникающие).

Целью работы явилось обоснование целевого профиля, критических показателей качества и разработка прототипа пероральной лекарственной формы с модифицированным высвобождением макозинона, позволяющей в максимальной степени реализовать его фармакологическую активность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Фармацевтическая субстанция макозинона гидрохлорида серия 030918 (производства ООО «БИОН», Россия).

Стандартный образец (PCO) макозинона гидрохлорида серия 300-51 (ООО «БИОН», Россия).

Образцы сравнения при испытании мукоадгезивной способности – «Gralise» (габапентин) набухающие таблетки, 600 мг (Almatica Pharma, США); «Фромилит» УНО (кларитромицин) таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг (KRKA, Словения).

Вспомогательные вещества: МКЦ (МСС) – (микрористаллическая целлюлоза) тип 101 (JRS Pharma, Германия); ГПБЦД (HPBCD) – (2-гидроксипропил-β-циклодекстрин, гидроксипропилбетадекс) (Roquette, Франция); ГПМЦ (HPMC) – (гидроксипропилметилцеллюлоза) гипромеллоза K100M тип 2208 (Colorcon / DOW, США); ГЭЦ (HEC) – (гидроксиэтилцеллюлоза) гиэтеллоза 250 ННХ (Ashland, США); карбопол 71G, 974P (Lubrizol, США / BASF, Германия); КМЦ (СМС) – кармеллоза натрия СМС 7 HF PF (Ashland, США); кремния диоксид коллоидный (Аэросил® 200) (Wacker, Германия); кроскармеллоза (JRS Pharma, Германия); кросповидон XL-10 (Ashland, США); магния стеарат ST-v (Nitika, Индия); ПЭГ (PEG) – макрогол 6000, 8000 (Croda, Великобритания); натрия стеарил-фумарат (JRS Pharma, Германия); повидон К25, К30, К90 (BASF, Германия); полисорбат-80 (Croda, Великобритания); ПЭО (PEO) – полиэтиленоксид WSR 303 (Colorcon / DOW, США).

Готовые сухие смеси для приготовления биорелевантных сред FaSSIF / FeSSIF / FaSSGF (Biorelevant.com, Великобритания).

Оборудование

- анализатор влажности AND MX-50 (A&D, Япония);
- анализатор текстуры (TA.XTplus, Stable Micro Systems, Великобритания);
- весы лабораторные Vibra HT-224RCE (Vibra, Япония);
- вибросито CISA RP 200N (CISA, Испания);
- миксер-гранулятор лабораторный с верхнеприводной мешалкой, перемешивающее устройство EUROSTAR 20 high sped digital (IKA, Германия);

- система ВЭЖХ Agilent 1100 (Agilent Technologies, США);
- таблетпресс Futorque X-1 (NORTEC Industrial Solutions, Польша);
- тестер истираемости ERWEKA TAR 220 (ERWEKA GmbH, Германия);
- тестер прочности ERWEKA TBH 425 TD (ERWEKA GmbH, Германия);
- тестер растворения RC-6D (SaintyCo Group, Китай);
- шкаф сушильный Memmert UF110 (Mettler, Германия).

Методы исследования

Оценка совместимости вспомогательных веществ с активным действующим веществом. Для оценки пригодности вспомогательных веществ для использования в составе разрабатываемых таблеток смеси равных количеств фармсубстанции с каждым из выбранных вспомогательных веществ помещали в стеклянные пробирки, которые хранили в контролируемых условиях (климатическая камера) при температуре 70 °С и относительной влажности 80 %. В исходных смесях и образцах, хранившихся в течение 7 и 14 суток, методом ВЭЖХ контролировали подлинность (сохранение формы и размера пика макозинона), количественное содержание активного вещества и наличие примесей. Кроме того, возможные изменения физических параметров порошков смесей контролировали визуально, оценивая цвет и сохранение однородности (отсутствие видимых агрегатов).

Получение порошков гранулятов с включением циклодекстрина. Сухие смеси веществ готовили путем интенсивного перемешивания в лабораторном миксере в течение 5 минут сухих порошков фармацевтической субстанции и гидроксипропил-бета-циклодекстрина в мольных соотношениях 1:0,5 (6,54 г макозинона в пересчете на основание + 10 г ГПЦД); 1:1 (3,26 г макозинона + 10 г ГПЦД); 1:2 (1,63 г макозинона + 10 г ГПЦД).

С использованием приготовленных смесей готовили гранулированные порошки методом влажной грануляции с добавлением небольшого объема (соотношение смесь:увлажнитель – 2,5:1) воды очищенной и грануляцией в условиях высокого усилия сдвига. Полученные грануляты высушивали в сушильном шкафу при температуре 50–55 °С до остаточной влажности 1–2 %.

Изготовление экспериментальных таблеток с модифицированным высвобождением макозинона. Для достижения основных целевых параметров качества (способности к набуханию и мукоадгезии) и регулирования степени и кинетики высвобождения активного вещества из таблеток в состав экспериментальных таблеток включали известные вспомогательные вещества, образующие гидрофильные матрицы и одновременно обладающие мукоадгезивными свойствами. При этом для изготовления экспериментальных таблеток использовали три технологических подхода, различающиеся по принципам включения матричных компонентов в состав таблеток.

Вариант 1. Для получения таблеток, в которых матричные агенты включены непосредственно в состав гранул, осуществляли интенсивное механическое смешивание сухих порошков фармсубстанции и вспомогательных веществ с последующим добавлением увлажнителя и получения гранул с использованием миксера-гранулятора. Перемешивали в течение 2 минут до образования мелкого рассыпчатого гранулята (контроль визуальный).

Учитывая очень низкую растворимость макозинона в воде и неудовлетворительные технологические характеристики субстанции макозинона гидрохлорида (крайне низкую сыпучесть, плохую смачиваемость, повышенную коагезию частиц) в отдельных вариантах этой технологии в состав увлажняющей жидкости вносили, соответственно, изопропиловый спирт (состав F1, увлажнитель – 7%-й раствор повидона К-30 в изопропанол) или этанол (состав F3, увлажняющая смесь вода:этиловый спирт в соотношении 30:70 с введением ½ количества повидона К-90 и полисорбат-80).

Гранулят высушивали в сушильном шкафу до остаточной влажности не выше 3 % и калибровали через сито с размером ячеек 0,710 мм.

Для приготовления таблетсмеси в смеситель вносили прокальброванный гранулят, гранулы опудривали лубрикантом (магния стеарат или натрия стеарилфумарат), перемешивая до однородного состояния в течение 5 минут (контроль визуальный).

Вариант 2. В варианте технологии, при котором матричные агенты включали как в состав гранул, так и в межгранульное пространство, гранулы готовили, как в случае варианта 1, а добавляемые поверх гранул матричные агенты вводили в смесь в виде сухих порошков, перемешивая 4–5 минут с последующим опудриванием гранул лубрикантом.

Вариант 3. В этом варианте технологии был применен прием отдельного приготовления компонентов таблетсмеси. В этом случае вначале нарабатывали «первичные» гранулы на основе макозинона гидрохлорида с добавлением гидроксипропил-бета-циклодекстрина путем кратковременного (не более 1 минуты) интенсивного перемешивания сухих порошков с последующим этапом влажной грануляции в воде очищенной (соотношение смесь:увлажнитель – 2,5:1). Гранулы высушивали в сушильном шкафу до остаточной влажности не более 2 % и калибровали через сито с размером ячеек 0,5 мм. На втором этапе осуществляли получение «вторичных» гранул, перемешивая в грануляторе сухие порошки «первичных» гранул с другими выбранными для конкретного состава вспомогательными веществами, с последующим внесением в систему раствора увлажнителя (водный раствор полисорбата-80) и кратковременным (не более 2–3 минут) перемешиванием до образования мелкого рассыпчатого гранулята. «Вторичный» гранулят высушивали до остаточной влажности не выше 2 % и калибровали через сито с размером ячеек 0,71 мм. На этапе приготовления таблетсмеси приготовленные «вторичные» гранулы опудривали лубрикантом.

Испытанные экспериментальные составы таблеток приведены в таблице 2.

Для получения таблеток использовали лабораторный ротационный таблетпресс с матрицей размером 20 × 10 мм, позволяющий получать капсуловидные таблетки («облонг») заданного размера. Усилие прессования регулировали для обеспечения заданной прочности таблеток на разлом (в диапазоне от 180 до 220 Н).

Изготовленные таблетки контролировали также по параметрам: геометрические размеры, масса, прочность на излом в соответствии с ГФ XIV.

Набухающую способность таблеток оценивали по изменению геометрических размеров (рисунок 1), а также по изменению их массы после помещения в корзинки (аппарата USP I), которые были погружены в среду 0,01 н НСl с температурой 37,0 ± 0,5 °С.

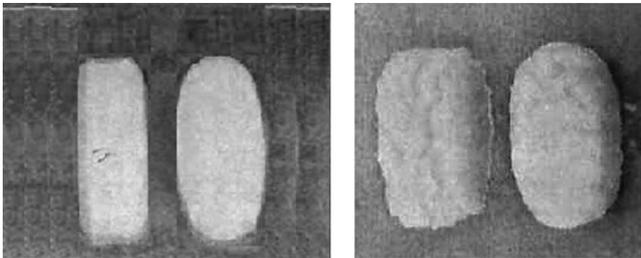


Рисунок 1. Эффект набухания и частичной эрозии таблетки

Figure 1. Swelling and partial erosion of the tablets

Индекс набухания (SI) рассчитывали по формуле

$$SI = \left(\frac{W_h - W_i}{W_i} \right) \cdot 100,$$

где W_h – масса таблетки после набухания в среде (0,01 н НСl); W_i – исходная масса таблетки.

При оценке совместимости фармацевтических ингредиентов, степени растворения и степени высвобождения активного вещества для количественного определения макозинона в растворах использовали валидированную методику ВЭЖХ с использованием РСО макозинона гидрохлорида. При этом отобранные из сосудов со средами растворения аликвоты разводили метанолом до расчетных конечных концентраций, обрабатывали ультразвуком и фильтровали через тефлоновый мембранный фильтр 0,22 мкм.

Условия испытания:

- Оборудование для ВЭЖХ – Agilent 1100 (Agilent Technologies, США).
- Колонка YMC-Triat C18 250 × 4,6 мм; 5 μm.
- Подвижная фаза: буферный раствор рН 4,0 – ацетонитрил (30:70).
- Скорость потока: 1 мл/мин.
- Температура колонки: 25 °С.
- Детектор: УФ 254 нм.
- Объем инъекции: 10 мкл.

- Время хроматографирования: 30 мин.
- Типичное время удерживания макозинона: около 14–16 мин.

Оценку степени растворения фармсубстанции, смесей и гранулятов смесей макозинона гидрохлорида и ЦД осуществляли в условиях:

- Аппарат: магнитная мешалка.
- Скорость вращения: 150 об/мин.
- Время перемешивания: 60 минут.
- Объем среды: 250 мл.
- Температура среды: 37 ± 0,5 °С.
- Среда растворения: 0,01 н. НСl с добавлением 0,001 % бензетония хлорида; ацетатный буферный раствор (рН 5,0); среда FaSSiF (рН 5,0); среда FeSSiF (рН 6,5).

Имитирующие состояние среды желудочно-кишечного тракта «натощак» (FaSSiF) и «после еды» (FeSSiF) растворы готовили из коммерчески поставляемых концентратов в соответствии с инструкцией изготовителя (значение рН среды FaSSiF доводили с помощью кислоты хлористоводородной до 5,0, что в большей степени соответствует кислотности содержимого верхних отделов 12-перстной кишки).

Оценку степени высвобождения активного вещества при испытании таблеток с модифицированным высвобождением осуществляли в условиях:

- Тестер растворения: аппарат типа II «лопастная мешалка».
- Скорость вращения: 50 об/мин.
- Объем среды: 500 мл.
- Температура среды: 37 ± 0,5 °С.
- Среда растворения: 0,01 М НСl с добавлением 0,001 М бензетония хлорида.

Пробы объемом 300 мл отбирали через 1, 2, 3, 4, 6 ч, после отбора объем жидкости в сосудах восполняли эквивалентным количеством среды. Пробы фильтровали через мембранный фильтр, хранили при комнатной температуре в защищенном от света месте не более 8 часов. Концентрацию макозинона в отобранных пробах определяли методом ВЭЖХ.

В каждой временной точке количество высвободившегося из таблетки макозинона (M_i) и кумулятивное его накопление (ω_i) в % от содержания в таблетке рассчитывали по формулам:

$$M_i = 500C_i + 300 \sum_{j=1}^{j=i-1} C_j,$$

$$\omega_i = M_i/D,$$

где i – точка (время) отбора пробы (= 1, 2, 3...6 час); 300 – объем отобранной пробы; C_i – концентрация макозинона (мг/л) в отобранной пробе (по результатам количественного определения методом ВЭЖХ контроля); D – содержание макозинона в таблетке (мг) (= 500).

В экспериментах по оценке мукоадгезивной способности таблеток использовали свежие (не позднее 24 ч после извлечения, заморозка не допуска-

лась) промытые физраствором свиные желудки (ООО «Агроферма», Россия).

Испытание степени мукоадгезии образцов таблеток к слизистой оболочке свиного желудка проводили с использованием анализатора текстуры (TA.XTplus, Stable Micro Systems, Великобритания) с датчиком нагрузки 50 Н [20]. Лоскут слизистой пилорического отдела размером 25 × 25 мм отделяли от мышечного слоя желудка, фиксировали на предметном стекле с помощью цианакрилатного клея. Таблетку исследуемого препарата (образца) прикрепляли к цилиндрическому зонду с помощью двусторонней липкой ленты. После смачивания слизистой физраствором зонд с тензодатчиком и закрепленной таблеткой опускался до момента контакта со слизистой со скоростью 0,5 мм/с, прижатие таблетки к слизистой осуществляли грузом массой 100 г в течение 300 с, а затем зонд поднимался в исходное положение со скоростью 0,5 мм/с. Показания прибора, регистрируемые в автоматическом режиме, использовали для построения кривых «напряжения – деформация» с использованием ПО прибора. При этом рассчитывались параметры силы (в Н), напряжения отрыва и работы разрыва адгезивного слоя ($W_{адг.}$).

Дополнительно оценку мукоадгезивных свойств таблеток оценивали методом смыва (wash-off) (см., например, [21]) с использованием стандартного тестера растворения II типа (лопастная мешалка). Фрагменты слизистой оболочки размером 25 × 25 мм приклеивали к прямоугольным металлическим пластинам цианакрилатным клеем. На слегка увлажненную физраствором слизистую помещали таблетку и прижимал с усилием 0,01 Н в течение 300 с. Пластины с прикрепленным исследуемым образцом с помощью зажимов фиксировали к лопастям мешалки, погружали в среду испытания (750 мл 0,1 н соляной кислоты, 37 ± 0,5 °С) и при скорости вращения мешалки 25 об/мин контролировали момент отрыва таблетки от слизистой (рисунок 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обоснование целевого профиля качества препарата

В связи с отмеченными особенностями свойств макозинона перспективной его лекарственной формой для обеспечения необходимого терапевтического эффекта представляется форма с достаточно высокой дозировкой, обеспечивающая замедленное во времени высвобождение активного вещества преимущественно в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (желудок, верхний отдел тонкого кишечника). В наибольшей степени этим требованиям отвечает гастроретентивная (задерживающаяся в желудке) лекарственная форма высокодозированной таблетки [22, 23].

При разработке требований к составу лекарственной формы целесообразным являлось испытание в рамках фармацевтической разработки тех или



Рисунок 2. Контроль набухания и степени мукоадгезии таблеток методом гидродинамического смыва (wash-off)

Figure 2. Control of swelling rate and duration of mucoadhesion of the tablets in dissolution type II apparatus

иных способов повышения показателей растворимости фармацевтической субстанции. Поэтому как для включения в состав сред для испытаний растворимости, так и для включения в состав формуляций следовало испытать некоторые известные солибилизаторы и смачивающие агенты (ПАВ, спирты, Твин, ПЭГ, циклодекстрины).

Необходимо было также предусмотреть возможность замедления процесса высвобождения активного вещества из высокодозированной формы во избежание достижения пределов его растворимости и кристаллизации в ограниченном объеме среды. При этом с учетом выявленных особенностей фармакокинетики макозинона у человека, характеризующейся короткими периодами достижения максимальной концентрации в плазме крови ($T_{max} = 60-90$ мин) и полувыведения ($T_{1/2} = 6-8$ час) [18], степень пролонгации высвобождения активного вещества целесообразно было увеличить до не менее чем 3–4 периодов T_{max} (т. е. не менее чем до 6–8 часов).

Из известных приемов достижения гастроретентивного эффекта [22] для плохо растворимого макозинона с учетом необходимой высокой дозировки в единице лекарственной формы наиболее пригодными были признаны варианты лекарственных форм, способные к набуханию и мукоадгезии.

Для набухающих систем доставки основными параметрами, обеспечивающими необходимую задержку в желудке, являются их геометрические размеры и форма. Считается, что минимальный геометрический размер таблетки по наибольшему измерению должен составлять около 2 см, а оптимальной для задержки изделия является форма типа эллипсоида (капсулоподобная) [24–26].

Кроме того, в отличие от флотирующих гастроретентивных систем придание лекарственной форме способности к мукоадгезии позволяет снизить вероятность ее преждевременной «принудительной» эвакуации во время наиболее интенсивной III фазы миграционного моторного комплекса, а также у пациентов с ускоренной моторикой желудка или в период после поступления в желудок пищи [27, 28].

Для обоснования целевых значений мукоадгезивной способности разрабатываемой лекарственной формы предварительно экспериментально после отработки соответствующих методик оценивали мукоадгезивные свойства трех одинаковых по форме (капсуловидные таблетки) и размерам (аналогичных размерам экспериментальных таблеток) образцов сравнения: гастроретентивной набухающей – флотирующей таблетки «Gralise», содержащей в своем составе биоадгезивные агенты ГПМЦ и ПЭО, таблетки препарата «Фромилд», покрытой оболочкой с высоким содержанием другого мукоадгезивного агента – карбоксиметилцеллюлозы, а также изготовленного в лаборатории на основе имеющего гидрофобные свойства эпоксидного состава имитатора (муляжа) таблетки такого же размера и формы. По результатам испытания этих образцов (таблица 1) были выбраны целевые показатели адгезивной способности разрабатываемых таблеток: усилие на отрыв – не менее 1,0 Н (соответствующая работа разрушения адгезивного соединения – не менее 5 Дж/м²), и длительность фиксации таблетки на поверхности слизистой в условиях «смыва» не менее 300 мин.

Таблица 1. Параметры биоадгезии образцов сравнения

Table 1. Mucoadhesion characteristics of model tablets

Параметры Characteristic	Исследуемые образцы Samples		
	Муляж (эпоксидная смола) Epoxy model	«Фромилд» "Fromilide"	«Gralise»
Сила отрыва, Н Detachment force, N	0,21	0,84	0,337
W адгезии, Дж/м ² Work of adhesion, J/m ²	0,73	3,71	1,12
T адгезии, мин Duration of adhesion, min	<1	>300	>300

Примечание. * Приведено среднее значение из трех определений.

Note. * The average value of three measurements.

Одним из ключевых требований к параметрам разрабатываемой лекарственной формы является достижение необходимой скорости высвобождения активного вещества. При этом концентрация растворенного вещества в желудочном и кишечном соке не

должна существенно превышать зарегистрированный для макозинона верхний предел растворимости. Проведенные расчеты, базирующиеся на выбранных целевых параметрах времени задержки эвакуации лекарственной формы в желудке (не менее 6 часов), дозировки макозинона в таблетке (500 мг), максимальной растворимости макозинона в кислой среде желудка (не выше 200 мкг/мл), известных средних показателей скорости эвакуации жидкого содержимого из желудка, а также зарегистрированной в ходе КИ скорости всасывания (константы абсорбции) макозинона, показали, что приемлемая скорость высвобождения активного вещества из таблетки в кислой среде желудка должна находиться в диапазоне 30–40 мг/час.

На основании этих расчетов была построена ориентировочная целевая кривая высвобождения макозинона из лекарственной формы в желудке (рисунок 3), с учетом которой были выбраны реперные временные точки контроля при проведении испытания *in vitro* по разработанной методике – 1, 3 и 6 часов и определены допустимые границы варьирования параметра кумулятивного высвобождения активного вещества в каждой точке (см. таблицу 3). В связи с крайне низкой растворимостью макозинона методика контроля высвобождения макозинона в случае использования стандартного аппарата типа II (лопастная мешалка) должна была быть модифицирована таким образом, чтобы за период растворения между точками отбора проб не происходило достижения пределов растворимости активного вещества.

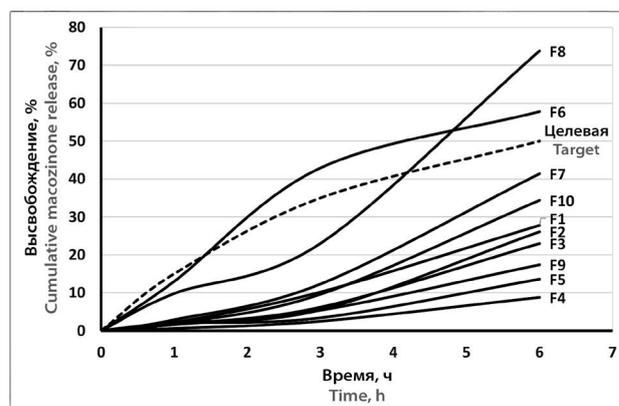


Рисунок 3. Кумулятивные кривые высвобождения активного вещества из экспериментальных таблеток

Figure 3. Cumulative curves of macozinone release from the experimental tablets

С учетом вышеизложенного в качестве критических показателей качества разрабатываемой лекарственной формы – гастроретентивной таблетки с дозировкой по активному веществу 500 мг – выбрали: геометрические размеры (начальные и после набухания в среде растворения) и форму (капсуловидную), степень (индекс) набухания, степень мукоадгезии (к сли-

зистой желудка свиньи), степень и скорость высвобождения активного вещества в тесте растворения (в реперных временных точках 1, 3, 6 часов). Установленные значения критических параметров качества приведены в таблице 4.

Кроме того, в процессе разработки контролировали также усилие прессования и прочность получаемых таблеток (испытания на излом).

Совместимость компонентов для экспериментальных составов

Исследование всех вариантов подвергнутых стресс-воздействию парных смесей, составленных из фармацевтической субстанции (гидрохлорида макозинона), и каждого из выбранных для создания экспериментальных таблеток вспомогательного вещества методом ВЭЖХ не выявило изменений ВЭЖХ-характеристик самого активного вещества, так же как не обнаружено накопления дополнительных к основным веществам примесей – продуктов взаимодействия компонентов. Этот факт в значительной мере может объясняться высокой химической и гидролитической стабильностью практически нерастворимой в воде субстанции макозинона гидрохлорида.

Оценка растворения ФС макозинона и его комплексов с ЦД

Результаты исследования растворения фармацевтической субстанции макозинона гидрохлорида (таблица 2) подтверждают правомерность отнесения ее к классу практически нерастворимых в воде веществ.

Наблюдающаяся выраженная зависимость степени растворения макозинона гидрохлорида от значений pH среды, проявляющаяся как для самой субстанции, так и ее комплексов с циклодекстрином, в том числе и в биорелевантных средах, свидетельствует о том, что для этого лекарственного средства характерно узкое окно биодоступности, и основное количество поступившего через рот лекарственного средства всасывается в желудке и верхнем отделе тонкого кишечника. Отмеченное заметное повышение растворимости макозинона в среде FeSSIF при значении pH 6,5 в сравнении с ацетатным буфером и имитатором кишечного сока в состоянии натощак (FaSSIF, pH 5,0), может быть связано с наличием в среде FeSSIF дополнительных эмульгаторов в виде солей желчных кислот.

Очевидно, именно этими свойствами макозинона, а также полученными ранее данными о низкой его проницаемости через клеточные барьеры [17, 18] объясняется зарегистрированные при проведении клинических исследований I фазы особенности фармакокинетики – быстрое (через 1–1,5 час) достижение максимума концентрации в плазме крови, очень короткий период полувыведения (менее 8 час) и увеличение относительной биодоступности препарата, вводимого на фоне приема пищи [19].

Таблица 2. Степень растворимости макозинона и его гранулятов с гидроксипропил-бета-циклодекстрином в различных средах (%)

Table 2. Relative solubility of macozinone and macozinone-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin granules in different mediums (%)

Препарат* Sample*	0,01 н HCl pH 1,2** 0,01 M HCl, pH 1,2**	Ацетатный буфер pH 5,0 Acetic buffer solution pH 5,0	FaSSIF pH 5,0	FeSSIF pH 6,5
Макозинон HCl Macozinone HCl	100***	1,9	0,8	35
Гранулят макозинон HCl + ГПЦД (2:1) Granules of Macozinone HCl + HPCD (2:1)	138	3,1	1,1	48
Гранулят макозинон HCl + ГПЦД (1:1) Granules of Macozinone HCl + HPCD (1:1)	116	7,1	1,1	31
Гранулят макозинон HCl + ГПЦД (1:2) Granules of Macozinone HCl + HPCD (1:2)	120	2,9	0,9	39

Примечание. * Для гранулятов указано мольное соотношение компонентов.

** Среда содержит 0,001 % бензетония хлорида.

*** За 100 % принята растворимость макозинона гидрохлорида в 0,01 н HCl pH 1,2 (в условиях проведенного эксперимента конечная концентрация макозинона составила 0,33 мг/мл).

Note. * For granulates designated molar ratio of components.

** Medium contain 0,001 % benzetonium chloride.

*** The value of solubility of Macozinone HCl in 0,01 M HCl, pH 1,2 is accepted as 100 %.

Как видно из результатов, дополнительное повышение растворимости макозинона, особенно выраженное в слабо кислой среде, достигается при испытании его в виде гранулированных порошков смесей с гидроксипропил-бета-циклодекстрином. Известно, что механизмы действия циклодекстринов на растворение плохо растворимых веществ могут быть различными. Наиболее полно в литературе описан феномен образования комплексов включения (клатратов) амфифильных по природе циклодекстринов с гидрофобными липофильными молекулами. Такие комплексы могут быть получены самыми разными способами – путем интенсивного смешивания или перетирания сухих порошков, перемешиванием в растворах, на границах раздела фаз, соосаждением, лиофилизацией смесей и др. [29]. Как правило, наиболее эффективно образование подобных комплексов происходит при сопоставимых мольных соотношениях ЦД и вещества «гостя», что затрудняет использование такого подхода для высокодозированных препаратов. Тем не менее в процессе смешивания с веществами с выраженными гидрофобными свойствами некоторое их количество может образовывать истинные комплексы включения при сохра-

нении избытка кристаллической формы. То есть такие системы представляют собой комбинированные смеси кристаллов и клатратных образований.

Следует иметь в виду, что помимо реализации механизма формирования истинных комплексов включения растворимость гидрофобных молекул в присутствии циклодекстринов может повышаться также за счет иных типов физико-химических взаимодействий, например стабилизации таких молекул в растворах в результате нековалентного взаимодействия с циклическими олигосахаридами [30], а также снижения склонности гидрофобных молекул к агрегации и осаждению из растворов. В последнем случае взаимодействие олигосахаридов и гидрофобных молекул лекарства позволяет достигать стабильных «перенасыщающих» концентраций плохо растворимых лекарственных веществ в биологических жидкостях [31].

С учетом полученных данных в качестве одной из задач при конструировании лекарственной формы являлось использование приемов и компонентов таблеток, способствующих повышению растворимости, проницаемости и снижению зависимости растворения вещества от изменения pH биологических сред. Одним из возможных способов решения этой задачи является создание высокодозированной гастроретентивной формы с модифицированным высвобождением активного вещества, в том числе в варианте с включением в ее состав гидрофильных циклодекстринов.

Наработка и оценка свойств экспериментальных таблеток

Составы наработанных экспериментальных таблеток и результаты оценки их свойств приведены в таблицах 3, 4 и на рисунке 3.

Как видно из таблицы 4 и на рисунке 3 на время контроля 6 часов наиболее близкими к заданным параметрам высвобождения активного вещества были таблетки составов F6, F7, F10, однако два последних имели излишне замедленную кинетику высвобождения макозинона. В то же время, первоначально рассматривавшийся в качестве потенциального прототипа состав F1, который по принципам используемой технологии (водно-спиртовая одноэтапная грануляция) аналогичен использованной при создании описанной в литературе набухающей и мукоадгезивной таблетки ацикловира [32], обладал наиболее высокой набухающей и адгезивной способностью, однако при испытаниях было зарегистрировано расщепление таблетки по продольной оси в процессе набухания. Попытка коррекции этих недостатков за счет введения дополнительного количества связующего и замены мукоадгезивных компонентов (состав F3) привела к излишне выраженному снижению показателя высвобождения активного вещества.

Таблетки, изготовленные по варианту 2 технологии с введением мукоадгезивных матричных агентов как в состав гранул, так и в межгранульное пространство (составы F4, F5) имели достаточно высокие показатели мукоадгезии, но характеризовались низкой скоростью высвобождения активного вещества.

Таблетки состава F6, полученные по технологии двухэтапного изготовления гранул, в которой «первичные» гранулы приготовлены путем смешивания фармвещества и гидроксипропил-бета-циклодекстрина (в соотношении 2:1 по массе) в условиях незначительного увлажнения водой, в наибольшей степени соответствовали совокупности целевых параметров (см. рисунки 1–3). В этом варианте технологии реализован этап введения матричных набухающих и высоко мукоадгезивных полимеров в виде сухих порошков в межгранульное пространство. Одним из этих матричных компонентов является нерастворимый в воде карбопол, а второй представляет собой водорастворимый полимер – гидроксипропилцеллюлозу (F6). Известно, что для плохо растворимых веществ их высвобождение из лекарственных форм матричного типа определяется, в основном, скоростью эрозии матрицы [22, 23]. В таблетках составов F6, F7, F8 матричные агенты в процессе набухания образуют своего рода вязкую адгезивную постепенно эродирующую оболочку вокруг гранул, содержащих активное вещество. Подобранные сочетание нерастворимого и растворимого полимеров обеспечивает необходимую скорость разрушения матрицы. Кроме того, следует иметь в виду, что способность к набуханию у карбополов существенно возрастает при увеличении значений показателя pH среды свыше 5,5–6, что в условиях *in vivo* имеет место по мере перемещения таблетки в нижние отделы желудка и в 12-перстную кишку. Следует также отметить, что при использовании в качестве матричного агента вместо ГЭЦ высокомолекулярного ПЭО (состав F7) отмечено замедление высвобождения активного вещества из таблеток в первые часы после помещения в среду растворения с последующим увеличением показателя практически до минимальных целевых значений через 6 часов. Эти данные свидетельствуют, что путем варьирования количественных соотношений и типа вводимых между гранулами матричных агентов, в принципе, имеется возможность более точно приближаться к целевым параметрам разрабатываемых таблеток макозинона с модифицированным высвобождением активного вещества.

Отметим также, что в случае замены, в рамках реализации той же технологии, вводимых межгранульно матричных агентов на комбинацию из двух водорастворимых мукоадгезивных полимеров – ПЭО + ГПМЦ (состав F8), – степень эрозии лекарственной формы и, соответственно, высвобождение активного вещества становятся избыточными.

Таблица 3. Экспериментальные формуляции при разработке таблетки с модифицированным высвобождением макозинона (массовая доля в % в таблетке)
Table 3. Experimental formulations of the tablets with modified release of mascozoinone (mass %)

Наименование компонента Name of the component	Функция Function	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Макозинон HCl Mascozoinone HCl	Фармацевтическая субстанция Pharmaceutical substance	49,09	49,09	49,09	49,09	49,09	49,09	49,09	49,09	49,09	49,09
<i>Получение «первичных гранул» Primary granules (wet granulation)</i>											
Гидроксипропил-бета-циклодекстрин, HPBCD Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, HPBCD	Комплексообразователь / Солюбилизатор / Энхансер проницаемости Complexing / solubilizing agent / Permeability enhancer	-	-	-	-	-	24,91	24,91	24,91	-	-
Кросповидон XL10 Crosspovidone XL10	Наполнитель / дезинтегрант Filler / disintegration agent	-	-	-	-	-	-	-	-	24,91	-
МКЦ 101 Microcrystalline cellulose 101	Наполнитель / дезинтегрант Filler / disintegration agent	-	-	-	-	-	-	-	-	-	32,90
<i>Грануляция («вторичные гранулы») Secondary granules (wet granulation)</i>											
МКЦ 101 Microcrystalline cellulose 101	Наполнитель / дезинтегрант Filler / disintegration agent	34,51	24,91	24,91	13,41	24,91	-	-	-	-	-
Полисорбат-80 Polysorbate-80	Солюбилизатор Solubilizing agent	-	1,00	1,00	-	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Повидон K90 Povidone K90	Связующее Binder	-	6,00	6,00	-	-	-	-	-	-	6,00
Повидон K30 Povidone K30	Связующее Binder	3,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Повидон K25 Povidone K25	Связующее Binder	-	-	-	6,00	-	-	-	-	-	-
ПЭГ-6000 PEG-6000	Солюбилизатор / пластификатор Solubilizing agent / plasticizer	-	-	-	-	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	-
ПЭГ-8000 (сухой) PEG-8000 (dry)	Солюбилизатор / пластификатор Solubilizing agent / plasticizer	-	-	-	15,00	-	-	-	-	-	-
Кармеллоза натрия (натрия КМЦ) Carmellose sodium (Na-CMC)	Мукоадгезив / дезинтегрант Solubilizing agent / plasticizer	-	6,00	6,00	-	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	-
Carbopol® 974P	Матричный агент / мукоадгезив Mucoadhesive / disintegration agent	9,00	-	-	-	5,00	-	-	-	-	-
ПЭО (Polyox WSR 303) PEO (Polyox WSR 303)	Матричный агент / мукоадгезив Mucoadhesive / disintegration agent	3,00	-	-	5,00	-	-	-	-	-	-
ГПМЦ K100M HPMC K100M	Матричный агент / мукоадгезив Mucoadhesive / disintegration agent	-	12,00	12,00	-	-	-	-	-	-	-

Окончание таблицы 3

Наименование компонента Name of the component	Функция Function	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Сухое смешивание, опудривание Dry mixing/dusting											
ПЭО (Polyox WSR 303) PEO (Polyox WSR 303)	Матричный агент / мукоадгезив Matrix / mucoadhesive gent	-	-	-	-	10,00	-	5,00	10,00	5,00	10,00
ГПМЦ К15М HPMC K15M	Матричный агент / мукоадгезив Matrix / mucoadhesive gent	-	-	-	-	-	-	-	5,0	-	-
Карбопол (Carbopol® 71G NF) Carbopol® 71G NF	Матричный агент / мукоадгезив Matrix / mucoadhesive gent	-	-	-	10,00	-	-	10,00	-	10,00	-
Карбопол (Carbopol® 974P) Carbopol® 974P	Матричный агент / мукоадгезив Matrix / mucoadhesive gent	-	-	-	-	-	5,00	-	-	-	-
Гидроксиэтилцеллюлоза ГЭЦ 250 ННХ Hydroxyethylcellulose HEC 250 ННХ	Матричный агент / мукоадгезив Matrix / mucoadhesive gent	-	-	-	-	-	10,00	-	-	-	-
Аэросил® 200 Aerosil® 200	Глидant Glidant	0,50	-	-	1,00	-	-	-	-	-	-
Магния стеарат Magnesium stearate	Лубрикант Lubricant	0,80	-	-	-	-	-	-	-	-	1,00
Натрия стеарил фумарат Sodium stearyl fumarate	Лубрикант Lubricant	-	1,00	1,0	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	-
Средняя масса таблетки, мг Av mass of tablet, mg		1103	1109	1109	1102	1107	1115	1106	1103	1107	1101

Таблица 4. Свойства экспериментальных таблеток
Table 4. Properties of the experimental tablets

Показатели Characteristic	Целевые значения Target value	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Размер таблетки (исходный) (длина × ширина), мм Size, (L × W), mm	20 × 10	20 × 10	20 × 10	20 × 10	20 × 10	20 × 10	20 × 10	20 × 10	20 × 10	20 × 10	20 × 10
Высота таблетки, мм Height, mm	-	7,01	6,88	6,54	6,41	6,86	6,38	6,54	6,24	6,77	6,51
Размер таблетки после набухания (длина × ширина), мм Size after swelling (L × W), mm	(> 22) × (> 12)	Расщепилась через 4 часа Splitting after 4 h	24 × 13	25 × 13	22 × 12	24 × 13	24 × 14	23 × 13	24 × 13 утрата формы 24 × 13 loss of form	24 × 15	21 × 11
Индекс набухания, % Swelling index, %	> 80	Неприменимо	105,1	114,8	71,9	101,4	99,3	104,3	124,9	135,9	39,3
Прочность на излом, Н Hardness, N	180–220	205	188	245	219	145	218	209	217	200	225
Высвобождение активного вещества через 1 час, ω_{31r} , % Cumulative Macozinone release (after 1 h), ω_{31r} , %	10–15	2,2	2,1	1,7	0,6	2,0	13,0	2,9	9,8	1,6	1,9
Высвобождение активного вещества через 3 часа (кумулятивно), ω_{33r} , % Cumulative Macozinone release (after 3 h), ω_{33r} , %	20–40	10,2	5,5	6,2	2,5	3,4	42,9	12,3	23,0	5,4	9,6
Высвобождение активного вещества через 6 часов (кумулятивно), ω_{36r} , % Cumulative Macozinone release (after 6 h), ω_{36r} , %	50–60	27,8	26,1	23,0	8,8	13,6	57,8	41,4	73,8	17,4	34,4
$W_{адг.}$ (работа разрушения адгезивного соединения), Дж/м ² $W_{адг.}$ (work of destruction of adhesive junction), J/m ²	> 5	13,2	7,0	4,5	5,7	9,2	6,7	6,6	5,6	н/о*	2,2
$T_{адг.мин}$ (тест «смывания»), мин Duration of adhesion (wash-off test), min	> 300	н/о*	> 300	н/о*	н/о	н/о*	> 300	> 300	н/о*	н/о*	н/о**

Примечание. * Определение показателя не проводили в связи с неудовлетворительными значениями параметров высвобождения активного вещества.

** Определение показателя не проводили в связи с неудовлетворительными значениями параметра мукоадгезии по силе отрыва.

Note. * The determination was not carried out due to unsatisfactory values of the parameters of the release of the active substance.

** The determination was not carried out due to the unsatisfactory values of the detachment force parameter of mucoadhesion.

При попытке заменить растворимый циклодекстрин в составе «первичных» гранул на нерастворимый разобщитель капиллярного типа кросповидон, используемый в фармацевтических композициях, в том числе для стабилизации и повышения растворимости склонных к агрегации порошков гидрофобных лекарственных веществ [33, 34] (состав F9), степень набухания таблетки значительно возросла, но при этом существенно снижалась скорость высвобождения активного вещества. При замене циклодекстрина на нерастворимый разобщитель МКЦ, который также способен стабилизировать кристаллические системы и улучшать растворимость субстанций [35–37] (состав F10), высвобождение активного вещества было более высоким, но при этом таблетка теряла способность к набуханию и мукоадгезии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты оценки свойств различных по составу и способам изготовления вариантов таблеток показали, что наиболее близкими к заданным целевым значениям критических параметров качества создаваемой гастроретентивной таблетки макозинона являются образцы, в состав которых входят предварительно отдельно приготовленные гранулы на основе порошков фармсубстанции и гидроксипропил-бета-циклодекстрина. Такие гранулы обеспечивали существенное более высокую растворимость макозинона во всех испытанных средах, что позволяет прогнозировать более высокую биодоступность активного вещества. При этом оценивая пригодность разработанных лекарственных форм для повышения биодоступности активного вещества и обеспечения заданного терапевтического эффекта, следует также учитывать, что помимо положительного влияния на растворимость гидрофобных веществ для циклодекстринов известна способность индуцировать повышение проницаемости биологических барьеров для гидрофобных молекул. Этот эффект связывают, в частности, с их способностью влиять на структуру биологических барьеров (фосфолипидных мембран, муцина). Циклодекстрины (как и некоторые другие моно- и дисахариды) проявляют свойства хаотропных агентов при воздействии на высоковязкие системы, описана также их способность повышать проницаемость биологических мембран за счет экстрагирования из мембран некоторых липофильных или амфифильных компонентов, в частности холестерина [38–40].

С учетом полученных данных в качестве потенциального прототипа гастроретентивной таблетки для дальнейших исследований биодоступности наиболее перспективной является набухающая и мукоадгезивная таблетка, полученная по разработанной технологии двухстадийной грануляции, содержащая в составе «первичных» гранул комплекс фармсубстанции макозинона гидрохлорида и циклодекстрина, с по-

следующим межгранульным введением комбинации растворимого и нерастворимого полимерных высоко биоадгезивных и набухающих матричных агентов (состав F6).

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. "Global tuberculosis report 2020: executive summary". Geneva; 2020.
2. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.
3. Polsfuss S., Hofmann-Thiel S., Merker M., Krieger D., Niemann S., Rüssmann H., Schönfeld N., Hoffmann H., Kranzer K. Emergence of low-level delamanid and bedaquiline resistance during extremely drug-resistant tuberculosis treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(7):1229–1231. DOI: 10.1093/cid/ciz074.
4. Schena E., Nedialkova L., Borroni E., Battaglia S., Cabibbe A. M., Niemann S., Utpatel C., Merker M., Trovato A., Hofmann-Thiel S., Hoffmann H., Cirillo D. M. Delamanid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis using the resazurin microtitre assay and the BACTEC™ MGIT™ 960 system. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(6):1532–1539. DOI: 10.1093/jac/dkw044.
5. Hoffmann H., Kohl T. A., Hofmann-Thiel S., Merker M., Beckert P., Jatou K., Nedialkova L., Sahalchik E., Rothe T., Keller P. M., Niemann S. Delamanid and bedaquiline resistance in Mycobacterium tuberculosis ancestral Beijing genotype causing extensively drug-resistant tuberculosis in a Tibetan refugee. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(3):337–340. DOI: 10.1164/rccm.201502-0372LE.
6. Battaglia S., Spitaleri A., Cabibbe A. M., Meehan C. J., Utpatel C., Ismail N., Tahseen S., Skrahina A., Alikhanova N., Kamal S. M. M., Barbova A., Niemann S., Groenheit R., Dean A. S., Zignol M., Rigouts L., Cirillo D. M. Characterization of genomic variants associated with resistance to bedaquiline and delamanid in naive Mycobacterium tuberculosis clinical strains. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020;58(11):e01304–e01320. DOI: 10.1128/JCM.01304-20.
7. Balganeshe T. S., Alzari P. M., Cole S. T. Rising standards for tuberculosis drug development. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2008;29(11):576–581. DOI: 10.1016/j.tips.2008.08.001.
8. Tiberi S., Muñoz-Torrico M., Duarte R., Dalcolmo M., D'Ambrosio L., Migliori G.-B. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology*. 2018;24(2):86–98. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.10.009.
9. Kumar D., Negi B., Rawat D. S. The anti-tuberculosis agents under development and the challenges ahead. *Future Medicinal Chemistry*. 2015;7(15):1981–2003. DOI: 10.4155/fmc.15.128.
10. Makarov V., Lechartier B., Zhang M., Neres J., Sar A. M., Raadsen S. A., Hartkoorn R. C., Ryabova O. B., Vocat A., Decosterd L. A., Widmer N., Buclin T., Bitter W., Andries K., Pojer F., Dyson P. J., Cole S. T. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Molecular Medicine*. 2014;6(3):372–383. DOI: 10.1002/emmm.201303575.
11. Shi J., Lu J., Wen S., Zong Z., Huo F., Luo J., Liang Q., Li Y., Huang H., Pang Y. In vitro activity of PBTZ169 against multiple Mycobacterium species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62(11):e01314–e01318. DOI: 10.1128/AAC.01314-18.
12. Gao C., Peng C., Shi Y., You X., Ran K., Xiong L., Ye T.-H., Zhang L., Wang N., Zhu Y., Liu K., Zuo W., Yu L., Wei Y. Benzothiazinethione is a potent preclinical candidate for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Scientific Reports*. 2016;6(1). DOI: 10.1038/srep29717.
13. Singh R., Dwivedi S. P., Gaharwar U. S., Meena R., Rajamani P., Prasad T. Recent updates on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Applied Microbiology*. 2020;128(6):1547–1567. DOI: 10.1111/jam.14478.
14. Черноусова Л. Н., Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г., Ларионова Е. Е., Андреевская И. Ю., Шевкун Н. А. Активность in vitro лекарственного кандидата PBTZ169, гидрохлорид, в отношении клинических штаммов Mycobacterium tuberculosis с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(9):73–79. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-73-79

15. Черноусова Л. Н., Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г., Ларионова Е. Е., Ивахненко О. И., Новоселова Е. А., Шевкун Н. А. Лекарственно-устойчивый туберкулез: перспективы ускоренной диагностики и химиотерапии. *Бактериология*. 2017;2(1):25–34. DOI: 10.20953/2500-1027-2017-1-25-34.
16. McIlleron H., Chirehwa M. T. Current research toward optimizing dosing of first-line antituberculosis treatment. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019;17(1):27–38. DOI: 10.1080/14787210.2019.1555031.
17. Wang T., Tang Y., Yang Y., An Q., Sang Z., Yang T., Liu P., Zhang T., Deng Y., Luo Y. Discovery of novel anti-tuberculosis agents with pyrrolo[1,2-a]quinoxaline-based scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018;28(11):2084–2090. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.04.043.
18. Хохлов А. Л., Марьяндышев А. О., Щербакова В. С., Озерова И. В., Казаишвили Ю. Г., Игумнова О. В., Болгарина А. А., Рудой Б. А. Влияние физико-химических свойств на фармакокинетические параметры нового представителя бензотиазинонов – противотуберкулезного препарата макозинон. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):165–171. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200482.
19. Марьяндышев А. О., Хохлов А. Л., Смердин С. В., Щербакова В. С., Игумнова О. В., Озерова И. В., Болгарина А. А., Никитина Н. А. Основные результаты клинических исследований эффективности, безопасности и фармакокинетики перспективного противотуберкулезного препарата макозинон (PBTZ169). *Терапевтический архив*. 2020;92(3):61–72. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000621.
20. Carvalho F. C., Bruschi M. L., Evangelista R. C., Gremião M. P. D. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;46(1):1–17. DOI: 10.1590/S1984-82502010000100002.
21. Reddy M. V., Vijayavani Ch. S., Rao V. U. M. Formulation and evaluation of gabapentin mucoadhesive gastro retentive tablets. *Int J Pharm Anal. Res.* 2012;2(4):151–163.
22. Tripathi J., Thapa P., Maharjan R., Jeong S. H. Current state and future perspectives on gastroretentive drug delivery systems. *Pharmaceutics*. 2019;11(4). DOI: 10.3390/pharmaceutics11040193.
23. Mandal U. K., Chatterjee B., Senjoti F. G. Gastro-retentive drug delivery systems and their in vivo success: a recent update. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2016;11(5):575–584 DOI: 10.1016/j.ajps.2016.04.007.
24. Khosla R., Davis S. S. The effect of tablet size on the gastric emptying of non-disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 1990;62(2–3):R9–R11.
25. Berner B., Louie-Helm J. Tablet shapes to enhance gastric retention of swellable controlled-release oral dosage forms. United States patent US6488962B1. 2002 Dec. 3.
26. Dehghan M., Kha F. Gastroretentive drug delivery systems: a patent perspective. *International Journal of Health Research*. 2009;2(1). DOI: 10.4314/ijhr.v2i1.55385.
27. Pal P., Sharma V., Singh L. A review on floating type gastroretentive drug delivery system. *International Research Journal of Pharmacy*. 2012;3(4):37–43.
28. Zate S. U., Kothawade P. I., Mahale G. H., Kapse K. P., Anantwar S. P. Gastro retentive bioadhesive drug delivery system: A review. *Int J Pharm Res.* 2010;2:1227-1235.
29. Rasheed A. Cyclodextrins as drug carrier molecule: a review. *Scientia Pharmaceutica*. 2008;76(4):567–598. DOI: 10.3797/scipharm.0808-05.
30. Popielec A., Loftsson T. Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;531(2):532–542. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.009.
31. Brewster M.E., Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(7):645–666. DOI: 10.1016/j.addr.2007.05.012.
32. Sankar R., Jain S.K. Development and characterization of gastroretentive sustained-release formulation by combination of swelling and mucoadhesive approach: a mechanistic study. *Drug Design, Development and Therapy*. 2013;7:1455–1469. DOI: 10.2147/DDDT.S52890.
33. Balasubramaniam J., Bee T. Influence of superdisintegrants on the rate of drug dissolution from oral solid dosage forms. *Pharmaceutical Industry*. 2010;4(21):91–99.
34. Saharan V., Kukkar V., Kataria M., Gera M., Choudhury P. Dissolution enhancement of drugs. Part I: technologies and effect of carriers. *International Journal of Health Research*. 2010;2(2):107–124. DOI: 10.4314/ijhr.v2i2.55401.
35. Spence J.K., Bhattachar S.N., Wesley J.A., Martin P.J., Babu S.R. Increased dissolution rate and bioavailability through micronization with microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2005;10(4):451–60. DOI: 10.1080/10837450500299636.
36. Khan A., Iqbal Z., Niaz N. Evaluation of the effect of co-grinding on dissolution rate of poor water soluble drug (clarithromycin). *MOJ Drug Design Development & Therapy*. 2018;2(4):232–237. DOI: 10.15406/mojddt.2018.02.00052.
37. Trache D., Hussin M. H., Chuin C. T. H., Sabar S., Fazita M. R. N., Taiwo O. F. A., Hassan T. M., Haafiz M. K. M. Microcrystalline cellulose: Isolation, characterization and bio-composites application – A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016;93:789–804. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.09.056.
38. Måsson M., Loftsson T., Måsson G., Stefánsson E. Cyclodextrins as permeation enhancers: some theoretical evaluations and in vitro testing. *Journal of Controlled Release*. 1999;59(1):107–118. DOI: 10.1016/S0168-3659(98)00182-5.
39. Loftsson T., Vogensen S.B., Brewster M.E., Konráðsdóttir F. Effects of cyclodextrins on drug delivery through biological membranes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007;96(10):2532–2546. DOI: 10.1002/jps.20992.
40. Nakanishi K., Nadai T., Masada M., Miyajima K. Effect of cyclodextrins on biological membrane. II. Mechanism of enhancement on the intestinal absorption of non-absorbable drug by cyclodextrins. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1992;40(5):1252–1256. DOI: 10.1248/cpb.40.1252.

REFERENCES

1. World Health Organization. "Global tuberculosis report 2020: executive summary". Geneva; 2020.
2. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.
3. Polsfuss S., Hofmann-Thiel S., Merker M., Krieger D., Niemann S., Rüssmann H., Schönfeld N., Hoffmann H., Kranzer K. Emergence of low-level delamanid and bedaquiline resistance during extremely drug-resistant tuberculosis treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(7):1229–1231. DOI: 10.1093/cid/ciz074.
4. Schena E., Nedialkova L., Borroni E., Battaglia S., Cabibbe A. M., Niemann S., Utpatel C., Merker M., Trovato A., Hofmann-Thiel S., Hoffmann H., Cirillo D. M. Delamanid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis using the resazurin microtitre assay and the BACTEC™ MGIT™ 960 system. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(6):1532–1539. DOI: 10.1093/jac/dkw044.
5. Hoffmann H., Kohl T. A., Hofmann-Thiel S., Merker M., Beckert P., Jaton K., Nedialkova L., Sahalchik E., Rothe T., Keller P. M., Niemann S. Delamanid and bedaquiline resistance in Mycobacterium tuberculosis ancestral Beijing genotype causing extensively drug-resistant tuberculosis in a Tibetan refugee. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(3):337–340. DOI: 10.1164/rccm.201502-0372LE.
6. Battaglia S., Spitaleri A., Cabibbe A. M., Meehan C. J., Utpatel C., Ismail N., Tahseen S., Skrahina A., Alikhanova N., Kamal S. M. M., Barbova A., Niemann S., Groenheit R., Dean A. S., Zignol M., Rigouts L., Cirillo D. M. Characterization of genomic variants associated with resistance to bedaquiline and delamanid in naive Mycobacterium tuberculosis clinical strains. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020;58(11):e01304–e01320. DOI: 10.1128/JCM.01304-20.
7. Balganesht S., Alzari P. M., Cole S. T. Rising standards for tuberculosis drug development. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2008;29(11):576–581. DOI: 10.1016/j.tips.2008.08.001.
8. Tiberi S., Muñoz-Torrico M., Duarte R., Dalcolmo M., D'Ambrosio L., Migliori G.-B. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology*. 2018;24(2):86–98. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.10.009.

9. Kumar D., Negi B., Rawat D. S. The anti-tuberculosis agents under development and the challenges ahead. *Future Medicinal Chemistry*. 2015;7(15):1981–2003. DOI: 10.4155/fmc.15.128.
10. Makarov V., Lechartier B., Zhang M., Neres J., Sar A. M., Raadsen S. A., Hartkoorn R. C., Ryabova O. B., Vocat A., Decosterd L. A., Widmer N., Buclin T., Bitter W., Andries K., Pojer F., Dyson P. J., Cole S. T. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Molecular Medicine*. 2014;6(3):372–383. DOI: 10.1002/emmm.201303575.
11. Shi J., Lu J., Wen S., Zong Z., Huo F., Luo J., Liang Q., Li Y., Huang H., Pang Y. In vitro activity of PBTZ169 against multiple Mycobacterium species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62(11):e01314–e01318. DOI: 10.1128/AAC.01314-18.
12. Gao C., Peng C., Shi Y., You X., Ran K., Xiong L., Ye T.-H., Zhang L., Wang N., Zhu Y., Liu K., Zuo W., Yu L., Wei Y. Benzothiazinethione is a potent preclinical candidate for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Scientific Reports*. 2016;6(1). DOI: 10.1038/srep29717.
13. Singh R., Dwivedi S. P., Gaharwar U. S., Meena R., Rajamani P., Prasad T. Recent updates on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Applied Microbiology*. 2020;128(6):1547–1567. DOI: 10.1111/jam.14478.
14. Chernousova L. N., Andreevskaya S. N., Smirnova T. G., Larionova E. E., Andrievskaya I. Yu., Shevkun N. A. In vitro action of the drug candidate of PBTZ169, hydrochloride action in respect of clinical strains of Mycobacterium tuberculosis with extensive drug resistance. *Tuberkuljoz i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(9):73–79. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-73-79.
15. Chernousova L. N., Andreevskaya S. N., Smirnova T. G., Larionova E. E., Ivakhnenko O. I., Novoselova E. A., Shevkun N. A. Drug-resistant tuberculosis: the prospects for accelerated diagnostics and chemotherapy. *Bakteriologiya = Bacteriology*. 2017;2(1):25–34. (In Russ.) DOI: 10.20953/2500-1027-2017-1-25-34.
16. McIlerron H., Chirehwa M. T. Current research toward optimizing dosing of first-line antituberculosis treatment. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019;17(1):27–38. DOI: 10.1080/14787210.2019.1555031.
17. Wang T., Tang Y., Yang Y., An Q., Sang Z., Yang T., Liu P., Zhang T., Deng Y., Luo Y. Discovery of novel anti-tuberculosis agents with pyrrolo[1,2-a]quinoxaline-based scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018;28(11):2084–2090. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.04.043.
18. Khokhlov A. L., Mariandyshev A. O., Shcherbakova V. S., Ozerova I. V., Kazaishvili Yu. G., Igumnova O. V., Bolgarina A. A., Rudoy B. A. Effect of physicochemical properties on the pharmacokinetic parameters of the new representative of benzothiazinones antituberculosis drug macozinone. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2020;92(12):165–171. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200482.
19. Mariandyshev A. O., Khokhlov A. L., Smerdin S. V., Shcherbakova V. S., Igumnova O. V., Ozerova I. V., Bolgarina A. A., Nikitina N. A. The main results of clinical trials of the efficacy, safety and pharmacokinetics of the perspective anti-tuberculosis drug macozinone (PBTZ169). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2020;92(3):61–72. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000621.
20. Carvalho F. C., Bruschi M. L., Evangelista R. C., Gremião M. P. D. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;46(1):1–17. DOI: 10.1590/S1984-82502010000100002.
21. Reddy M. V., Vijayavani Ch. S., Rao V. U. M. Formulation and evaluation of gabapentin mucoadhesive gastro retentive tablets. *Int J Pharm Anal. Res.* 2012;2(4):151–163.
22. Tripathi J., Thapa P., Maharjan R., Jeong S. H. Current state and future perspectives on gastroretentive drug delivery systems. *Pharmaceutics*. 2019;11(4). DOI: 10.3390/pharmaceutics11040193.
23. Mandal U. K., Chatterjee B., Senjoti F. G. Gastro-retentive drug delivery systems and their in vivo success: a recent update. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2016;11(5):575–584 DOI: 10.1016/j.ajps.2016.04.007.
24. Khosla R., Davis S. S. The effect of tablet size on the gastric emptying of non-disintegrating tablets. *International journal of pharmaceutics*. 1990;62(2–3):R9–R11.
25. Berner B., Louie-Helm J. Tablet shapes to enhance gastric retention of swellable controlled-release oral dosage forms. United States patent US6488962B1. 2002 Dec. 3.
26. Dehghan M., Kha F. Gastroretentive drug delivery systems: a patent perspective. *International Journal of Health Research*. 2009;2(1). DOI: 10.4314/ijhr.v2i1.55385.
27. Pal P., Sharma V., Singh L. A review on floating type gastroretentive drug delivery system. *International Research Journal of Pharmacy*. 2012;3(4):37–43.
28. Zate S. U., Kothawade P. I., Mahale G. H., Kapse K. P., Anantwar S. P. Gastro retentive bioadhesive drug delivery system: A review. *Int J Pharm Res.* 2010;2:1227-1235.
29. Rasheed A. Cyclodextrins as drug carrier molecule: a review. *Scientia Pharmaceutica*. 2008;76(4):567–598. DOI: 10.3797/scipharm.0808-05.
30. Popielec A., Loftsson T. Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;531(2):532–542. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.009.
31. Brewster M. E., Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(7):645–666. DOI: 10.1016/j.addr.2007.05.012.
32. Sankar R., Jain S. K. Development and characterization of gastroretentive sustained-release formulation by combination of swelling and mucoadhesive approach: a mechanistic study. *Drug Design, Development and Therapy*. 2013;7:1455–1469. DOI: 10.2147/DDDT.S52890.
33. Balasubramaniam J., Bee T. Influence of superdisintegrants on the rate of drug dissolution from oral solid dosage forms. *Pharmaceutical Industry*. 2010;4(21):91–99.
34. Saharan V., Kukkar V., Kataria M., Gera M., Choudhury P. Dissolution enhancement of drugs. Part I: technologies and effect of carriers. *International Journal of Health Research*. 2010;2(2):107–124. DOI: 10.4314/ijhr.v2i2.55401.
35. Spence J. K., Bhattachar S. N., Wesley J. A., Martin P. J., Babu S. R. Increased dissolution rate and bioavailability through comiconization with microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2005;10(4):451–60. DOI: 10.1080/10837450500299636.
36. Khan A., Iqbal Z., Niaz N. Evaluation of the effect of co-grinding on dissolution rate of poor water soluble drug (clarithromycin). *MOJ Drug Design Development & Therapy*. 2018;2(4):232–237. DOI: 10.15406/mojddt.2018.02.00052.
37. Trache D., Hussin M. H., Chuin C. T. H., Sabar S., Fazita M. R. N., Taiwo O. F. A., Hassan T. M., Haafiz M. K. M. Microcrystalline cellulose: Isolation, characterization and bio-composites application – A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016;93:789–804. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.09.056.
38. Måsson M., Loftsson T., Måsson G., Stefánsson E. Cyclodextrins as permeation enhancers: some theoretical evaluations and in vitro testing. *Journal of Controlled Release*. 1999;59(1):107–118. DOI: 10.1016/S0168-3659(98)00182-5.
39. Loftsson T., Vogensen S. B., Brewster M. E., Konráðsdóttir F. Effects of cyclodextrins on drug delivery through biological membranes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007;96(10):2532–2546. DOI: 10.1002/jps.20992.
40. Nakanishi K., Nadai T., Masada M., Miyajima K. Effect of cyclodextrins on biological membrane. II. Mechanism of enhancement on the intestinal absorption of non-absorbable drug by cyclodextrins. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1992;40(5):1252–1256. DOI: 10.1248/cpb.40.1252.