

УДК 615.012; 615.33; 615.453.6

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ТАБЛЕТОК ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ С АЗИТРОМИЦИНОМ

Т.А. Панкрушева<sup>1</sup>, И.Н. Маравина<sup>1\*</sup>, О.А. Медведева<sup>1</sup>, М.С. Чекмарева<sup>1</sup>

**Резюме.** Представлены экспериментальные данные по разработке состава и технологии таблеток для рассасывания с азитромицином. Показано изучение вкусовых качеств таблеточных смесей, получение на их основе гранулятов для производства таблеток. Исследованы антимикробные свойства гранулятов с целью изучения стабильности антибиотика при использовании влажного гранулирования в технологии таблетирования. Определены основные технологические характеристики гранулятов, получены таблетки методом прессования и изучены показатели их качества.

**Ключевые слова:** азитромицин, вспомогательные вещества, грануляция, антимикробная активность, таблетки для рассасывания.

### STUDIES OF THE DEVELOPMENT OF ORO-DISPERSIBLE TABLETS WITH AZITHROMYCIN

Т.А. Pankrusheva<sup>1</sup>, I.N. Maravina<sup>1\*</sup>, O.A. Medvedeva<sup>1</sup>, M.S. Chekmareva<sup>1</sup>

**Abstract.** Experimental data on the development of composition and technology of oro-dispersible tablets with azithromycin. There is shown the study of sweet taste of the tablets masses, the production of tablets on the basis of their granulates. Antimicrobial properties of the tablet granulates are investigated for studying of the antibiotic stability, when azithromycin is used in wet granulation tableting technology. Identifies the main technological characteristics of the granulates, the tablets are produced by compression and indicators of quality are studied.

**Keywords:** azithromycin, excipients, granulation, antimicrobial activity, oro-dispersible tablets.

1 – ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

1 – Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, Karl Marks str., Kursk, 305041, Russia

\* адресат для переписки:  
E-mail: imaravina@rambler.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки (фарингит, глоссит, тонзиллит и гингивит) относятся к наиболее частым причинам обращения людей молодого, трудоспособного возраста и детей к участковым терапевтам, оториноларингологам и педиатрам.

Инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов потенциально опасны в отношении развития серьезных осложнений и летальных исходов. Так, тонзиллиты и фарингиты могут вызывать как тяжелые регионарные осложнения, требующие экстренных хирургических вмешательств (паратонзиллярные, боковоглоточные и заглоточные абсцессы и др.), так и системные – ревматизм, гломерулонефрит, васкулиты и др. [1, 2].

Поэтому профилактика и лечение указанных заболеваний остаются в настоящее время актуальными вопросами. Среди лекарственных средств, используемых в их терапии, достаточно широко назначаются лекарственные формы местного воздействия на очаг патологии. Фармацевтическая промышленность выпускает разнообразные лекарственные формы «от боли в горле» – спреи, аэрозоли, растворы для полоска-

ния и др. Но самыми удобными в использовании по праву считаются таблетки для рассасывания в полости рта, которые обрели большую популярность [3, 4].

Терапевтическое действие рассасывающихся таблеток обусловлено тем, что за счет адсорбции слизистыми оболочками лекарственных веществ и их накопления в мягких тканях создается высокая концентрация действующего вещества, которая поддерживается в течение длительного времени и обеспечивает необходимый бактерицидный или бактериостатический эффект лекарственного препарата в местах локализации возбудителя. Таблетки не только быстро купируют симптомы возникающей патологии, но и останавливают прогрессирование воспалительного процесса, который и является причиной всей клинической картины болезни.

Таблетки для рассасывания в ротовой полости разрабатываются с учетом приятных органолептических свойств. В их состав, кроме действующих веществ, вводят такие вкусовые компоненты, как подсластители, ароматизаторы, фруктово-ягодные концентраты и эссенции, способные корректировать вкус лекарственной формы и придавать ей приятный запах [4, 5].

В качестве активных компонентов, обуславливающих фармакотерапевтический эффект, в составе таблеток для рассасывания часто используют как антисептические вещества (гексэтидин, бензалкония хлорид, дихлорбензиловый спирт с амилметакрезолом, амбазон, цетилпиридиния хлорид), так и антибиотики (грамидин, фузафунгин, тиротрицин) [2, 6].

В качестве объекта исследования при разработке рассасывающихся таблеток использовали антибиотик азитромицин (группа азалидов, класс макролидов), обладающий широким спектром противомикробного действия. В зависимости от концентрации он проявляет бактериостатическое или бактерицидное действие, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных штаммов микроорганизмов, анаэробных, внутриклеточных и атипичных возбудителей. В настоящее время выпускаются лекарственные формы азитромицина для энтерального и парентерального применения. Однако, как отмечено выше, комплексная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости включает использование лекарственных средств в форме препаратов локального действия [7–10].

В связи с изложенным целью исследований явилась разработка состава и технологии таблеток с азитромицином для рассасывания. Основные этапы эксперимента включали обоснование оптимального состава, разработку технологии и оценку качества таблеток по технологическим показателям.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали субстанцию азитромицина [Alembic Ltd., Индия, серия 1602001909, 2016 (EP)]. При разработке технологии таблеток использовали вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению, применению в пищевой промышленности и отвечающие требованиям соответствующих НД (с нормированием содержания основного вещества, токсических элементов, тяжелых металлов, радионуклидов, пестицидов и микробиологической чистоты): ксилит (ТУ 9197-009-72315488-2011, Россия), сорбит (ТУ 9197-008-72315488-2010, Россия), фруктозу (ТУ 9197-010-72315488-2011, Россия), крахмал картофельный (ГОСТ 53876-2010, Россия), желатин (ГОСТ 11293-89, Россия), полиэтиленоксид низкомолекулярный 400 (ФС 42-1242-96, Россия). Процесс гранулирования осуществляли на лабораторном оборудовании миксер-гранулятор SMG-3 (Китай).

Такие технологические характеристики гранулятов, как сыпучесть, угол естественного откоса оценивали на электронном тестере для измерения сыпучести гранулированного материала Erweka GTB (Германия), насыпную плотность определяли на приборе SVM 121 (Erweka, Германия), фракционный (гранулометрический) состав гранулятов – на установке для ситового анализа – вибросите Cisa RT 200N (Испания).

Влагосодержание полученных гранулятов исследовали на анализаторе влажности OHAUS MB-35 (температура –  $105 \pm 1$  °C; точность измерения – 0,01%).



**Тестер насыпной плотности SVM 121, Erweka**

Прессование таблеток осуществляли на однопуансонном таблеточном прессе TDP-1,5T (Китай). Диаметр матрицы – 10 мм.

Оценку качества таблеток проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII изд., определяя однородность массы дозированных лекарственных форм (ОФС.1.4.2.0009.15), распадаемость (ОФС.1.4.2.0013.15) на приборе ZT-320m (Erweka, Германия), механические характеристики: истираемость (ОФС.1.4.2.0004.15) – на приборе TAR 120 (Erweka, Германия), прочность на раздавливание (ОФС.1.4.2.0011.15) – на приборе ТВН 125 (Erweka, Германия).



**Тестер распадаемости ZT-320m, Erweka**

Антимикробную активность определяли в отношении факультативно аэробных микроорганизмов методом диффузии в агар на плотной питательной сре-



Тестер  
стираемости/  
ломкости  
TAR 120, Erweka

Тестер прочности  
таблеток  
TBH 125, Erweka



де путем анализа зон угнетения роста тест-штаммов микроорганизмов. В испытании участвовали все модельные образцы гранулятов, из каждого готовили водно-спиртовой раствор. Точную навеску гранулята, содержащую 0,125 г азитромицина, растворяли в 2 мл спирта этилового 95%, объем раствора доводили водой очищенной до 10 мл. Испытуемый раствор помещали в специально подготовленные лунки питательной среды, засеянной тест-штаммами микроорганизмов. В качестве растворов сравнения использовали водно-спиртовой раствор азитромицина и чистый растворитель (спирт этиловый 95% – 2 мл, вода очищенная – до 10 мл).

Биоцидную активность изучали в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 10702) и грамотрицательных (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) микроорганизмов, рекомендованных Государственной фармакопеей XIII изд.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дозировку антибиотика в разрабатываемой лекарственной форме рассчитывали исходя из общепризнанной средней терапевтической дозы для взрослых, разделенной на четыре приема, что составило 125 мг азитромицина на одну таблетку.

Учитывая горький вкус антибиотика и его дозировку, выбор вспомогательных веществ для изготовления таблеток обосновывали функциями наполнителя и корригента, в качестве которых использовали ксилит, сорбит и фруктозу [12].

Для оценки органолептических характеристик разрабатываемой лекарственной формы изучали вкусовые показатели ксилита, фруктозы, сорбита и их комбинаций «ксилит – фруктоза» и «сорбит – фруктоза» по десятибалльной системе числового индекса вкуса, характеризующего его эмоциональное воспри-

ятие, и числового индекса основного вкуса, указывающего на силу ощущений [13].

Органолептическая оценка испытуемых корригентов проводилась группой лиц – добровольцев в количестве 20 человек. Из полученных данных был выведен индекс вкуса как среднее арифметическое от всех показаний для лиц, участвующих в испытаниях. Чем больше числовой индекс испытуемых веществ, тем выше маскирующий потенциал корригента.

Результаты исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Оценка вкусовых качеств наполнителей

| Наполнитель-корригент | Числовой индекс вкуса | Метрологические характеристики                                    |
|-----------------------|-----------------------|---|
| Ксилит                | 6,8                   | $S=0,4; S_x=0,2;$<br>$x \pm \Delta x = 6,8 \pm 0,7$<br>$E=10,4\%$ |
| Фруктоза              | 7,8                   | $S=0,4; S_x=0,2;$<br>$x \pm \Delta x = 7,8 \pm 0,6$<br>$E=8,07\%$ |
| Сорбит                | 7,0                   | $S=0,2; S_x=0,1;$<br>$x \pm \Delta x = 7,0 \pm 0,4$<br>$E=5,5\%$  |
| Ксилит – фруктоза     | 8,2                   | $S=0,5; S_x=0,2;$<br>$x \pm \Delta x = 8,2 \pm 0,8$<br>$E=9,9\%$  |
| Сорбит – фруктоза     | 8,6                   | $S=0,6; S_x=0,3;$<br>$x \pm \Delta x = 8,6 \pm 1,1$<br>$E=12,1\%$ |

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что наилучшими вкусовыми качествами обладают композиции «ксилит – фруктоза» и «сорбит – фруктоза».

Дальнейшие исследования были связаны с разработкой состава и технологии гранулятов. На данном этапе выбрали традиционный способ влажного гранулирования. За основу были взяты композиции «азитромицин – ксилит – фруктоза» и «азитромицин – сорбит – фруктоза», к которым добавляли гранулирующие жидкости. При выборе связующих веществ руководствовались таким критерием, как обеспечение наибольшей продолжительности рассасывания таблеток в ротовой полости и оптимального проявления терапевтического эффекта лекарственного вещества. Для чего в качестве гранулирующих жидкостей использовали 10% раствор желатина, 10% крахмальный клейстер и полиэтиленоксид-400 [14]. 10% раствор желатина и крахмальный клейстер готовили по массе. 5 г желатина в фарфоровой чашке смешивали с 20 мл воды очищенной и оставляли на 30 мин для набухания, затем добавляли 25 мл воды и нагревали до полного растворения желатина. Крахмальный клейстер готовили следующим образом: взвесить 5 г крахмала в 10 мл воды очищенной добавляли в 35 мл кипящей воды, при перемешивании доводили до кипения. Использовали растворы в теплом виде однократно. Для каждой се-

рии гранулятов готовили свежие растворы желатина и клейстер.

Грануляты получали на лабораторном миксере-грануляторе, где порошки смешивали в течение 2 мин до получения однородной массы при скорости вращения мешалки 50 об/мин, затем добавляли связующие вещества и полученную массу гранулировали в течение 5 мин при скорости вращения разбивающего устройства 290 об/мин. Влажные гранулы сушили в сушильном шкафу при температуре 60±2 °С в течение 35–40 мин, затем протирали вручную через сито с размером отверстий 1,0±0,07 мм. Полученный гранулят опудривали магния стеаратом из расчета 1% от массы гранулята, упаковывали в полиэтиленовые пакеты и изучали его технологические свойства.

Всего было исследовано 6 гранулятов, составы которых представлены в таблице 2.

**Таблица 2.**

**Исследуемые грануляты азитромицина**

| № гранулята | Компонент модельной смеси, г |        |        |          |                  |                  |                      |
|-------------|------------------------------|--------|--------|----------|------------------|------------------|----------------------|
|             | Азитромицин                  | Ксилит | Сорбит | Фруктоза | 10% р-р крахмала | 10% р-р желатина | Полиэтилен-оксид-400 |
| 1           | 25,0                         | 31,90  | –      | 31,90    | 11,20            | –                | –                    |
| 2           | 25,0                         | –      | 31,80  | 31,80    | 11,40            | –                | –                    |
| 3           | 25,0                         | 31,35  | –      | 31,35    | –                | 12,30            | –                    |
| 4           | 25,0                         | –      | 31,30  | 31,30    | –                | 12,40            | –                    |
| 5           | 25,0                         | 32,10  | –      | 32,10    | –                | –                | 10,80                |
| 6           | 25,0                         | –      | 32,15  | 32,15    | –                | –                | 10,70                |

Известно, что большинство антибиотиков в присутствии влаги могут частично или полностью терять свою активность. Кроме того, при получении таблеток, особенно методом влажного гранулирования, антибиотик может взаимодействовать с металлическими частями используемых аппаратов. Поэтому важным этапом исследований явилось определение антимикробной активности полученных гранулятов с целью изучения ее сохранности у азитромицина.

Результаты шести параллельных испытаний представлены в таблицах 3 и 4.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наибольшую антимикробную активность проявляют грануляты составов 3 и 5.

Таким образом, проведенные микробиологические испытания подтвердили возможность использования влажной грануляции для производства таблеток азитромицина для рассасывания.

У исследуемых гранулятов были изучены технологические показатели, характеризующие их качество:

фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса и влагосодержание [15]. Результаты исследований представлены в таблице 5.

**Таблица 3.**

**Антимикробная активность гранулятов с азитромицином в отношении грамположительных микроорганизмов**

| Номер исследуемого образца гранулята            | Зоны задержки роста микроорганизмов (мм) |                                   |
|---|--|-----------------------------------|
|   | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923  | <i>Bacillus cereus</i> ATCC 10702 |
| 1   | 25,0±0,56                                | 24,0±0,24                         |
| 2   | 25,0±0,73                                | 25,6±0,26                         |
| 3   | 30,1±0,16                                | 28,3±0,57                         |
| 4   | 26,0±0,84                                | 26,0±0,12                         |
| 5   | 30,0±0,24                                | 27,3±0,81                         |
| 6   | 25,0±0,25                                | 25,6±0,63                         |
| Водно-спиртовой раствор азитромицина (контроль) | 27,1±0,17                                | 28,6±0,24                         |
| Растворитель (контроль)                         | 8,4±0,16                                 | 9,2±0,21                          |

**Таблица 4.**

**Антимикробная активность гранулятов с азитромицином в отношении грамотрицательных микроорганизмов**

| Номер исследуемого образца гранулята            | Зоны задержки роста микроорганизмов (мм) |                                   |  |
|---|--|-----------------------------------|--|
|   | <i>Escherichia coli</i> ATCC 25992       | <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 |
| 1   | 20,0±0,63                                | 15,0±0,37                         | 17,6±0,57                                |
| 2   | 18,3±0,28                                | 11,0±0,16                         | 18,3±0,62                                |
| 3   | 22,0±0,17                                | 20,1±0,18                         | 19,0±0,18                                |
| 4   | 16,3±0,21                                | 7,0±0,42                          | 16,3±0,14                                |
| 5   | 20,0±0,18                                | 19,1±0,46                         | 19,1±0,27                                |
| 6   | 19,3±0,17                                | 6,0±0,16                          | 16,6±0,21                                |
| Водно-спиртовой раствор азитромицина (контроль) | 19,6±0,23                                | 18,0±0,18                         | 17,1±0,27                                |
| Растворитель (контроль)                         | 6,8±0,18                                 | 5,3±0,11                          | 5,9±0,14                                 |

**Таблица 5.**

**Характеристики гранулята с азитромицином**

| Технологические характеристики                           | Результаты определения |              |
|--|------------------------|--------------|
|  | гранулят № 3           | гранулят № 5 |
| Фракционный состав (%):<br>фракции размером от 1 до 2 мм | 64,5±0,1               | 63,4±0,3     |
| – « – от 0,5 до 1 мм                                     | 23,7±0,4               | 24,5±0,2     |
| – « – менее 0,5 мм                                       | 11,8±0,2               | 12,1±0,5     |
| Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>                    | 0,628±0,09             | 0,594±0,11   |
| Сыпучесть, г/с   | 8,6±0,2                | 7,7±0,3      |
| Угол естественного откоса, град                          | 27,7±1,8               | 28,3±1,2     |
| Влагосодержание, %                                       | 3,3±0,1                | 3,7±0,2      |

Результаты определения реологических свойств гранулятов позволяют оценить полученные характеристики как удовлетворительные.

Дальнейшим этапом работы было изготовление таблеток двух составов: состав № 1 (азитромицина 0,125 г, ксилита 0,156 г, фруктозы 0,156 г, раствора желатина 10% 0,61 г, магния стеарата 0,005 г) и состав № 2 (азитромицина 0,125 г, ксилита 0,156 г, фруктозы 0,156 г, полиэтиленоксида-400 0,54 г, магния стеарата 0,005 г). Таблетки получали методом прессования на однопуансонном таблеточном прессе TDP-1,5T (Китай). Данная модель таблеточного пресса не регистрирует давление прессования, поэтому изготавливали несколько серий таблеток по 20 штук в каждой, увеличивая давление прессования от серии к серии и получая таблетки, отвечающие требованиям на истираемость (ОФС 1.4.2.0004.15) и прочность на раздавливание (ОФС 1.4.2.0011.15).

Оценку качества полученных таблеток осуществляли согласно требованиям общей фармакопейной статьи (ОФС.1.4.1.0015.15) Государственной фармакопеи XIII изд. по следующим показателям: описание, однородность массы дозированных лекарственных форм, распадаемость, истираемость и прочность на раздавливание [11]. Результаты определения представлены в таблице 6. Разработка количественного определения азитромицина в изучаемых таблетках, а также испытание «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» является следующим этапом работы.

Таблица 6.

Оценка качества таблеток с азитромицином

| Показатели качества           |                                | Результаты определения таблеток состава:   |           |
|-------------------------------|--------------------------------|--|-----------|
|                               |                                | № 1  | № 2       |
| Описание                      |                                | Таблетки белого цвета с гладкой блестящей поверхностью, ровными краями, с фаской и риской. Диаметр таблетки 10±0,5мм, высота 3,5±0,2мм |           |
| Однородность массы            | Средняя масса таблеток, г      | 0,523  | 0,564     |
|                               | Отклонение в массе, не более % | 2,7  | 2,8       |
| Распадаемость, с              |                                | 471,6±7,2  | 326,7±0,3 |
| Истираемость, %               |                                | 99,6±0,3   | 98,3±0,7  |
| Прочность на раздавливание, Н |                                | 122±3,5  | 87±4,2    |

Из данных таблицы видно, что исследуемые таблетки соответствуют требованиям, предъявляемым к их качеству по изучаемым технологическим показателям. Таблетки состава № 1 распадаются медленнее, что позволяет судить об их длительном рассасывании

в ротовой полости, в связи с чем в дальнейших исследованиях будут использованы таблетки указанного состава.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного эксперимента позволили обосновать, разработать и предложить состав и лабораторную технологию таблеток для рассасывания, содержащих азитромицин. Данная технология производства таблеток для рассасывания позволяет полностью сохранить антимикробные свойства антибиотика, что подтверждено экспериментально.

## ЛИТЕРАТУРА

- Б.С. Белов. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Рациональная антимикробная фармакотерапия / Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М., 2003. С. 208–243.
- Ю.В. Лучшева, Г.Н. Изотова. Местная терапия при фарингите // РМЖ. 2011. № 6. С. 420.
- Т.А. Гречуха, М.Г. Галицкая. Лечение боли в горле у детей старше 5 лет // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. № 5. С. 101–103.
- Г.С. Мальцев. Боль в горле – патогенетическая терапия // Российская оториноларингология. 2015. № 6(79). С. 106–109.
- S.I. Benrimoj, J.H. Langford, H.D. Homan. Efficacy and safety of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat // Fund. Clin. Pharmacol. 1994. V. 43. № 4. P. 141–144.
- В.В. Вишняков. Возможности использования антисептических препаратов при лечении пациентов с воспалительными заболеваниями глотки // Лечащий врач. 2011. № 9. С. 24–29.
- Е.А. Ушкалова. Азитромицин при инфекциях верхних дыхательных путей и лор-органов // Фарматека. 2006. № 16. С. 35–38.
- М.В. Пчелинцев. Клинико-фармакологические особенности азитромицина как основа эффективности коротких курсов антибактериальной терапии // Лечащий врач. 2015. № 10. С. 28–37.
- А.В. Веселов, Р.С. Козлов. Азитромицин: современные аспекты клинического применения // Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8. № 1. С. 18–32.
- Н.В. Стуров, Е.А. Ушкалова. Эффективность и безопасность азитромицина при лечении инфекций верхних дыхательных путей // Фарматека. 2008. № 4. С. 61–64.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. – М.: НЦЭСМП, 2015.
- А.В. Кузнецов, А.А. Кузнецов. Корригенты вкуса в производстве лекарственных препаратов // Фармация. 2011. № 2. С. 53–56.
- М.Н. Анурова, Е.О. Бахрушина, Н.Б. Демина. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 4. С. 64–73.
- А.В. Кузнецов. Выбор увлажнителя при изготовлении таблеток с использованием предварительного гранулирования // Фармация. 2002. № 6. С. 27–29.
- Н.Б. Демина, М.Н. Анурова, Т. Асфура. Разработка рецептуры и технологии таблеток с экстрактом босвеллии // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 4. С. 12–22.