

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чушовим

УДК 615.281:615.453.2:615.014.21:615.073

ФІЗИЧНІ ТА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУБСТАНЦІ ОРНІДАЗОЛУ

Л.О.Бобрицька, Д.І.Дмитрієвський, М.І.Гончаров

Національний фармацевтичний університет

Представлені результати аналізу літературних джерел з проблем лікування протозойних захворювань препаратами, що відносяться до групи нітроїмідазолів. Показано, що сучасним і ефективним антипротозойним препаратом даної групи є орнідазол. На підставі аналізу кристалографічних, фізико-хімічних та технологічних властивостей субстанції орнідазолу обґрунтовано необхідність використання методу вологої грануляції при розробці складу та технології таблеток з даною субстанцією.

Фармакотерапія протозойних захворювань людини (амебіазу, лямбліозу, трихомоніази, токсоплазмозу та ін.) відноситься до найбільш актуальних медико-соціальних проблем, які супроводжуються серйозними ускладненнями і в цілому негативно впливають на якість життя пацієнта [1, 2, 4].

У теперішній час існує великий арсенал антипротозойних засобів, серед яких важливе місце займають лікарські препарати похідні нітроїмідазолу. Першим з них і найчастіше вживаним є метронідазол [5, 6].

За майже п'ятидесятирічний період (з 1959 р.) активного застосування метронідазолу були виявлені його основні недоліки. Метронідазол викликає цілий ряд побічних ефектів: нудоту, неприємний металевий присмак у роті, діарею, ускладнення з боку центральної і периферичної нервової системи. В період лікування метронідазолом пацієнту категорично забороняється приймати алкоголь. Проте головним недоліком метронідазолу є виникнення до нього стійкості з боку трихомонад. Так, останніми роками описано більше 100 штамів *T. vaginalis*, стійких до дії метронідазолу як у США, так і в країнах Європи [7, 8].

Сучасним і ефективним антипротозойним препаратом з даної групи є орнідазол [7, 9, 11]. При цілеспрямованій розробці даного препарату були поліпшені його фармакокінетичні характеристики: швидке досягнення в крові (через 3 год) максимальної концентрації після прийому, значний період знаходження в крові терапевтичної концентрації, що пов'язано із збільшенням періоду

напіввиведення препарату (13-14 год), низький (менше 15%) зв'язок з білками плазми, а завдяки цьому висока біодоступність (біля 90%), а також, що дуже важливо, повільна поява резистентності з боку найбільш розповсюджених штамів до *T. vaginalis* [12, 13].

Таким чином, наведений аналіз літературних даних свідчить про високу клініко-бактеріологічну ефективність орнідазолу та доцільність створення вітчизняного лікарського препарату з даною субстанцією, який буде більш доступний за ціною для широких верств населення України. Крім цього, даний вибір також підтверджують результати фармакоекономічного аналізу [8, 16].

Метою даної роботи є дослідження фізичних і фармакотехнологічних властивостей субстанції орнідазолу, відібраної для подальшої розробки складу та технології вітчизняного протипротозойного, антибактеріального препарату.

Матеріали та методи

Об'єктом досліджень є лікарська субстанція орнідазолу (фірми "Aarti Drugs Limited", Індія).

Кристалографічні властивості порошку орнідазолу оцінювали за допомогою мікроскопу виробництва фірми "Krusz MBL 2100" (Німеччина) з окуляр-мікрометром при збільшенні у 150 та 600 разів [3].

Фармакотехнологічні випробування лікарської речовини (орнідазолу) включали: визначення насипного об'єму, плинності, пресуємості та кута природного укусу [3].

Насипний об'єм визначали на приладі фірми "Pharma Test Apparatebau GmbH" (Німеччина); плинність досліджували на вібраційному приладі моделі ВП-12А. Оцінку пресуємості здійснювали на приладі для вимірювання лінійних розмірів та твердості фірми "Pharma Test РТВ 311 Е" (Німеччина). Вимірювання кута природного укусу проводили за методикою з використанням спеціальної лінійки і шкали [3].

На основі даних літератури [15] розрахували показники, а саме Hausner Index та Carra Index, використання яких дозволяє здійснити оцінку досліджених параметрів.

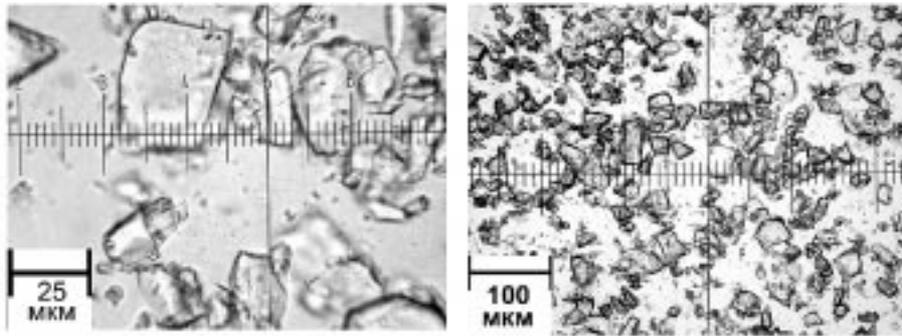


Рис. Мікрофотографії субстанції орнідазолу при збільшенні у 600 (зліва) та 150 (справа) разів.

Таблиця 1
Фізико-хімічні властивості орнідазолу*

Показники	Допустимі норми
Зовнішній вигляд	Кристалічний порошок
Розчинність	Розчинний в метанолі і метиленхлориді
Температура плавлення	Від 88°C до 90°C
Сторонні домішки	Не більше 1,0% суми домішок
Вода	Не більше 1,0%
Кількісне визначення вміст $C_7H_{10}ClN_3O_3$ (орнідазолу) в субстанції	Від 98,0% до 101,0%
Зберігання	У сухому захищеному від світла місці при температурі від 15°C до 25°C

* Примітка. Дані представлені з літературних джерел [10, 14].

Таблиця 2
Фармакотехнологічні властивості порошку субстанції орнідазолу

Параметри	Одиниці вимірювання	Значення
Насипна густина	г/мл	0,56±0,01
Густина після усадки	г/мл	0,83±0,01
Плинність	с/100 г зразка	57,10±1,50
Кут природного укусу	град	62,0±1,0
Пресуємість	Н	60,0±1,0
Carr Index	%	32,50±0,01
Hausner Index	—	1,48±0,011

Примітка: n=5, P=95%.

Результати та їх обговорення

При розробці складу таблетованої форми мали на увазі, що терапевтична доза орнідазолу складає 0,5 г [8, 9], тобто діаметр майбутньої таблетки може бути у межах 11-13 мм. Ця обставина була врахована при оцінці пресуємість дослідних зразків.

Найбільш повно реальну структуру лікарського порошку можна передати мікроскопічним мето-

дом. Спостереження під мікроскопом (рис.) показали, що досліджувана субстанція орнідазолу являє собою дрібнодисперсний порошок з кристалами неправильної ізодіаметричної форми у вигляді сфер, призм і їх уламків. Основна фракція має розмір від 30 мкм до 70 мкм.

Виходячи з кристалографічних даних, можна припустити, що субстанція орнідазолу завдяки складній поверхні часток порошку має велике міжчасткове тертя і зчеплення, які впливатимуть на значення плинності, знижуючи його.

Результати досліджень фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей субстанції орнідазолу наведені в табл. 1 і 2.

Дані табл. 2 свідчать про те, що субстанція орнідазолу є світлочутливою лікарською речовиною, і ця обставина повинна бути врахована при розробці складу оболонки лікарського препарату.

Аналіз технологічних властивостей досліджуваної субстанції (табл. 3) показав, що порошок субстанції орнідазолу має низьке значення плинності, яке підтверджується високим значенням кута природного укусу і відповідно, дрібнодисперсністю та неправильною формою часток порошку.

Показники Hausner Index та Carr Index також свідчать про незадовільне значення плинності. Пресуємість характеризується міцністю модельної таблетки після зняття тиску. Субстанція орнідазолу має задовільне значення пресуємість. Це важливо, оскільки при виготовленні лікарського препарату в промислових умовах на таблетки-ядра впливають наступні чинники: сумарна маса таблеток, їх вільне падіння, кінетична енергія та розклинювальний ефект. Тому значення пресуємість звичайних таблеток з розміром діаметра 11-13 мм повинно складати 40-50 Н, а таблеток-ядер, які будуть покриватися оболонкою, повинно бути в межах 100-150 Н.

Проведені фізичні та фармакотехнологічні дослідження порошку субстанції орнідазолу свідчать про можливість її використання в технології таблеток, а також дозволяють прогнозувати необхідність застосування методу вологої грануляції та комплексу необхідних допоміжних речовин.

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз фармакотерапії протозойних захворювань з використанням антипротозойних засобів з групи нітроїмідазолу показав, що сучасним і ефективним препаратом для лікування цих захворювань є орнідазол.

2. Представлені кристалографічні та фармако-технологічні властивості субстанції орнідазолу та обговорені можливі методичні підходи до створення на її основі лікарського препарату у формі таблеток з використанням методу вологої грануляції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баткаев Э.А., Рюмин Д.В. // *Вестн. последиплом. мед. образов.* — 2001. — №2. — С. 18-21.
2. Гомберг М.А., Соловьев А.М. // *Инфекции, передающиеся половым путем: обзор. информ.* — 2003. — №2. — С. 10.
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”.* — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Коган Б.Г., Барабанчик Т.В. // *Ліки України.* — 1999. — №10. — С. 30-33.
5. *Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, и заболеваний кожи / Под ред. А.А.Кубановой.* — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 447 с.
6. Молочков В.А. // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* — 2000. — №3. — С. 48-56.
7. Халдин А.А. *Урогенитальный трихомониаз: вопросы антибактериальной терапии [Электронный ресурс] / А.А.Халдин, К.М.Ломоносов, И.М.Изюмова, А.А.Фадеев.* — Режим доступа: <http://trichomoniasis.ru/8-urogenitalnyjj-tri khomoniaz-voprosy.html>.
8. Хрянин А.А. *Клиническая и микробиологическая эффективность метронидазола и орнидазола в лечении урогенитального трихомониаза у мужчин [Электронный ресурс] / А.А.Хрянин, О.В.Решетников.* — Режим доступа: <http://trichomoniasis.ru/9-klinicheskaja-i-mikrobiologicheskaja.html>.
9. *Энциклопедия лекарств. Реестр лекарственных средств России.* — Вып. 12. — М., 2005. — 1440 с.
10. *Drug master file (applicant part for ornidazole). Aarti drugs limited.* — Mumbai, 2007. — P. 3.
11. Inceboz T., Inceboz U., Ozturk S. // *J. Chemother.* — 2004. — Vol. 16. — P. 459-462.
12. Lamp K.C., Freeman C.D., Klutman N.E., Lacy M.K. // *J. Clin. Pharmacokinet.* — 1999. — Vol. 36. — P. 353-373.
13. Meri T., Jokiranta T.S., Suhonen L., Meri S. // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 38. — P. 763-767.
14. *Ornidazole: Quality control certificate of analysis / Suyash Laboratories.* — Mumbai, 2008. — P. 1.
15. Ritschel W.A. *Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung / W.A.Ritschel, A.Bauer-Brandl.* — 2. Aufl. — Berlin, 2002. — P. 25.
16. Schmid G.P., Narcisi E.M., Mosure D. // *J. Reprod. Med.* — 2001. — Vol. 46. — P. 545-549.

УДК 615.281:615.453.2:615.014.21:615.073

ФИЗИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ ОРНИДАЗОЛА

Л.А.Бобрицкая, Д.И.Дмитриевский, Н.И.Гончаров

Представлены результаты анализа литературных источников по проблеме лечения протозойных заболеваний препаратами, которые относятся к группе нитроимидазолов. Показано, что современным и эффективным антипротозойным препаратом из данной группы является орнидазол. На основании анализа кристаллографических, физико-химических и технологических свойств субстанции орнидазола обоснована необходимость применения метода влажной грануляции при разработке состава и технологии таблеток из данной субстанции.

UDC 615.281:615.453.2:615.014.21:615.073

PHYSIKAL, PHARMACEUTIKAL AND TECHNOLOGICAL RESEARCHES OF SUBSTANCE ORNIDAZOLE

L.O.Bobritskaya, D.I.Dmitrievsky, M.I.Goncharov

The results of analysis of literary sources from the problems of treatment of protozoal diseases by drugs of nitroimidazol group are represented. It is shown that ornidazole is modern and effective antiprotozoal drug of this group. It was analysed crystallographical, physikal, chemical and technological properties of substance ornidazole. The necessity of using of moist granulation method in elaboration of composition and technology of pills from this substance was substantiated.