

УДК:615.31:615.453.62

С. М. ГУРЕЄВА¹, І. В. ЗАВАЛЬКО¹ПАТ «Фармак», м. Київ,

ВИКОРИСТАННЯ РЕНТГЕНІВСЬКОЇ ДИФРАКЦІЇ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ СУБСТАНЦІЇ ТОРАСЕМІД

Дослідження поліморфізму субстанцій дозволяє прогнозувати стабільність розробленої лікарської форми, швидкість вивільнення діючої речовини, біодоступність та біоеквівалентність. У статті наведено порівняльні результати вивчення поліморфної модифікації субстанції Торасемід у препаратах Торсид, таблетки фірми ПАТ «Фармак», Україна та Трифас, таблетки фірми «Berlin-Chemie Menarini», Німеччина.

Ключові слова: поліморфізм субстанцій, торасемід, рентгенівська дифракція.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Дослідження поліморфізму активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є важливим питанням в процесі створення лікарських засобів (ЛЗ). На даний час більше 85 % зареєстрованих на ринку України субстанцій виявляють поліморфізм [5]. Кристалічна структура впливає на такі фізико-хімічні та фармако-технологічні параметри субстанцій як відносна густина, показники рефракції, здатність утворювати сольвати та гідрати, взаємодія АФІ з допоміжним речовинами, стабільність лікарської форми, біодоступність та біоеквівалентність препарату-генерика у порівнянні з оригінальним ЛЗ. Тому, розробка препаратів-генериків обов'язково має включати вивчення поліморфних модифікацій АФІ.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Поліморфізм – це здатність сполуки у твердому стані знаходитись у різних кристалічних формах, маючи при цьому такий самий хімічний склад [1]. В Європейській та Британській Фармакопеях в монографіях на діючі речовини чітко не зазначається, яка кристалічна або аморфна форма є фармакологічно активною. Однак, якщо поліморфна модифікація має вплив на біодоступність АФІ, то це обов'язково зазначається в монографії [5].

Із патентних джерел відомо, що торасемід існує в двох формах: кристалічній і аморфній [2]. Кри-

сталічна модифікація має три поліморфних форми, які мають різні температури плавлення [7].

Для вивчення поліморфізму найчастіше використовуються наступні методи: рентгенівська дифракція, термічний аналіз, мікрокалориметрія, волого-адсорбційний аналіз, мікроскопія, ядерний магнітний резонанс, раманівська спектроскопія та інші [1, 8].

ВИДІЛЕННЯ НЕВИРШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Розробці сечогінних засобів приділяється значна увага вітчизняними фармацевтичними підприємствами з метою імпортозаміщення препаратів даної групи. Торасемід вважається петльовим діуретиком, тому що його дія проявляється на рівні петлі Генле, однак також в певній мірі володіє властивостями тіазидоподібних та калійзберігаючих діуретиків, що дає можливість використовувати його в наступних клінічних станах: артеріальна гіпертензія, набряковий синдром різної етіології, ниркова недостатність, хронічна серцева недостатність, асцит на фоні цироза печінки. До того ж біодоступність торасеміда у порівнянні з фуросемідом, класичним петльовим діуретиком, вдвічі більше та може досягати 80-90 % при застійній серцевій недостатності. Для Торасеміда характерні чітка дозозалежність фармакологічного ефекту та широкий діапазон терапевтичних дозувань. Серед інших переваг можна виділити низький ризик розвитку гіпокаліємії, незалежність фармакокі-

нетики від функції нирок, можливість призначати препарат для регулярного лікування артеріальної гіпертензії [3, 4, 6].

Створення генеричного лікарського засобу на основі петльового діуретика торасеміду вимагає проведення досліджень поліморфної форми субстанції у порівнянні з АФІ в оригінальному препараті Трифас, таблетки фірми «Berlin-Chemie Menarini», Німеччина з метою прогнозування біоеквівалентності розробленого препарату.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є дослідження поліморфізму субстанції Торасемід за допомогою методу рентгенівської дифракції.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дані рентгенофазового аналізу були отримані в наступних умовах: дифрактометр ДРОН-4-07,

сцинтиляційний детектор, мідний анод, $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$, напруга 30 кВ, сила струму 30 мА, діапазон вимірювань $2\Theta = 5-60^\circ$. Дифрактограми знімали в поетаповому режимі, інтенсивність в кожній точці нормувалась на час витримки.

Досліджували таблетки Трифас фірми «Berlin-Chemie Menarini», Німеччина та таблетки Торсид фірми ПАТ «Фармак», Україна.

На рис. 1 та табл. 1 представлена рефрактограма та параметри рефлексів препарату Трифас фірми «Berlin-Chemie Menarini», Німеччина.

На рис. 2 та табл. 2 представлена рефрактограма та параметри рефлексів препарату Торсид фірми ПАТ «Фармак», Україна.

Як видно з отриманих рефрактограм та параметрів рефлексів фазовий склад таблеток Трифас та Торсид дуже близький. Тобто основним вмістом даних препаратів є одна й та ж сама ді-

Таблиця 2

ПАРАМЕТРИ РЕФЛЕКСІВ НА РЕНТГЕНОГРАМІ ЗРАЗКА ТОРСИД ФІРМИ ПАТ «ФАРМАК»

№	2Θ	d, Å	I
1	5,88	15,0300	286
2	11,88	7,4492	217
3	12,60	7,0251	1374
4	13,24	6,6869	273
5	16,48	5,3788	1524
6	17,16	5,1672	505
7	19,20	4,6225	1936
8	19,64	4,5199	2533
9	20,04	4,4306	3986
10	20,88	4,2542	964
11	21,32	4,1674	1304
12	22,84	3,8934	605
13	23,84	3,7323	1105
14	25,68	3,4689	585
15	26,28	3,3910	278
16	27,56	3,2364	499
17	28,28	3,1556	352
18	29,08	3,0706	199
19	31,12	2,8738	307
20	33,24	2,6952	336
21	34,64	2,5894	356
22	35,00	2,5636	358
23	36,32	2,4734	337
24	37,00	2,4295	426
25	37,64	2,3896	518
26	38,28	2,3512	458
27	39,96	2,2561	298
28	40,68	2,2178	232
29	44,32	2,0437	188
30	45,84	1,9795	192

Таблиця 1

ПАРАМЕТРИ РЕФЛЕКСІВ НА РЕНТГЕНОГРАМІ ЗРАЗКА ТРИФАС ФІРМИ «BERLIN-CHEMIE MENARINI», НІМЕЧЧИНА

№	2Θ	d, Å	I
1	5,96	14,8284	200
2	12,68	6,9809	1089
3	13,32	6,6469	257
4	16,56	5,3530	1178
5	17,28	5,1315	532
6	19,32	4,5941	2048
7	19,72	4,5018	2309
8	20,16	4,4045	4705
9	21,00	4,2302	927
10	21,40	4,1520	1431
11	22,96	3,8733	628
12	23,92	3,7200	965
13	25,80	3,4530	642
14	26,36	3,3809	316
15	27,64	3,2272	494
16	28,36	3,1469	387
17	31,24	2,8630	342
18	33,32	2,6889	387
19	34,75	2,5836	425
20	35,12	2,5551	411
21	36,40	2,4682	378
22	37,12	2,4219	517
23	37,76	2,3823	602
24	38,32	2,3488	505
25	39,96	2,2561	326
26	40,80	2,2116	273
27	43,20	2,0941	263
28	45,80	1,9811	225
29	5,12	1,7548	199

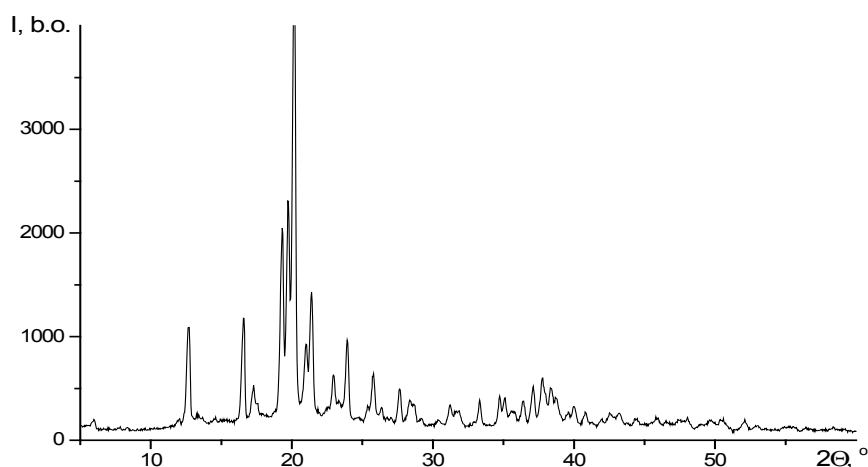


Рис. 1. Рентгенограма зразку препарату Трифас фірми «Berlin-Chemie Menarini Group», Німеччина

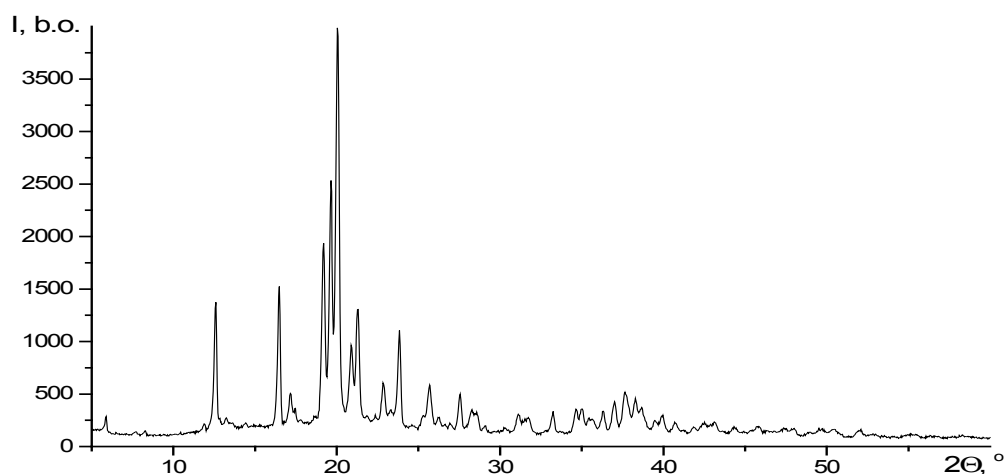


Рис. 2. Рентгенограма зразку препарату Торсид фірми ПАТ «Фармак»

юча речовина торасемід. Переважаючою фазою є допоміжна речовина лактоза моногідрат.

Порівняльні рефрактограми препаратів Трифас та Торсид представлені на рис. 3.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Встановлено, що досліджені зразки мають кристалічну форму субстанції торасеміду.

Порівняльні рефрактограми підтверджують однаковий фазовий склад препаратів Трифас фірми «Berlin-Chemie Menarini Group», Німеччина та Торсид фірми ПАТ «Фармак».

Поліморфна модифікація впливає на якість лікарського засобу, зокрема на стабільність лікарської форми, швидкість вивільнення діючої речовини, розпадання таблетки. Отже, розроблений препарат матиме прогнозовану біоеквівалентність.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна Фармакопея України. Доп. 2 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
2. Патент US 2012264694 A1, МКИ А 61 К 31/44. Composition comprising torasemide / Voeren M. M., Vermeer J. E., Michiels H. F. – №2012264694; заявл. 18.04.2011; опубл. 18.10.2012. – 4 с.
3. Приходько В. Ю. Диуретики в терапевтической практике: место торасемида / В. Ю. Приходько // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 133-137.
4. Рудык Ю. С. Торасемид с пролонгированным высвобождением – современный диуретик с антиальдостероновым действием в лечении пациентов с сердечной недостаточностью /

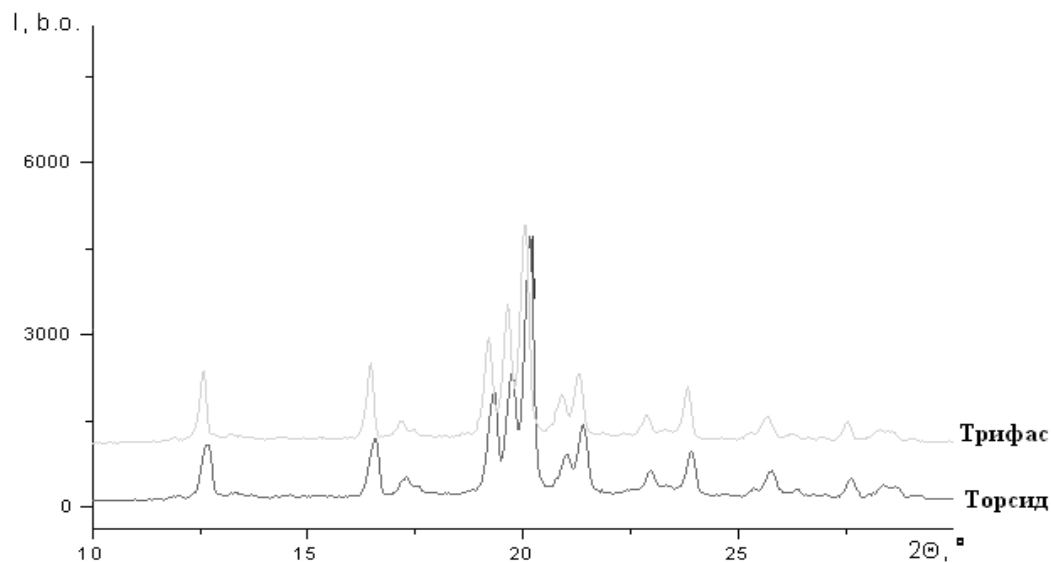


Рис. 3. Порівняльні рефрактограми препаратів Трифас та Торсид

- Ю. С. Рудык, А.В. Болотских // *Здоров'я України*. – 2013. – №2. – С. 31-32.
5. Шиловський Л. Вплив поліморфізму діючих речовин на фармацевтичну розробку лікарських засобів. Державна реєстрація препаратів-двійників в Україні / Л. Шиловський, І. Костін // *Фармацевтичний кур'єр*. – Режим доступу: <http://www.legalalliance.com.ua>.
 6. Fowler S.F. Murray K.M. Torsemide: a new loop diuretic / S.F. Fowler, K.M. Murray // *Am. J. Health*. – 1995. – №16. – Vol. 52. – P. 71-80.
 7. Rollinger J.M. Crystal forms of torasemide: new insights / Rollinger J.M., Gstrein E.M., Burger A. // *Eur J Pharm Biopharm*. – 2002. – № 1. – Vol. 53. – P. 75-86.
 8. Sari Airaksinen Comparison of the effects of two drying methods on polymorphism of theophylline / Sari Airaksinen, Milja Karjalainen^a, Eetu Räsänen and all // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2004. – №1/2. – Vol. 276. – P. 129-141.

УДК:615.31:615.453.62

Гуреева С. Н., Завалько И.В.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА СУБСТАНЦИИ ТОРАСЕМИД

Исследование полиморфизма субстанций дает возможность прогнозировать стабильность разработанной лекарственной формы, скорость высвобождения действующего вещества, биодоступность и биоэквивалентность. В статье приведены сравнительные результаты изучения полиморфной модификации субстанции Торасемид в препаратах Торсид, таблетки фирмы ПАО «Фармак» и Трифас, таблетки фирмы «Berlin-Chemie Menarini», Германия.

Ключевые слова: полиморфизм субстанций, торасемид, рентгеновская дифракция

UDC:615.31:615.453.62

Gureyeva S. N., Zavalko I. V.

THE USE OF X-RAY DIFFRACTION FOR THE STUDY OF POLYMORPHISM SUBSTANCE TORASEMID

The substances' polymorphism study allows predict the stability of the developed dosage form, profile release of an active ingredient, bioavailability and bioequivalence. The article presents the comparative results of the study of crystal forms of Torasemide substance in medicines Torsid, tablets JSC «Farmak» and Trifas, tablets «Berlin-Chemie Menarini», Germany.

Key words: polymorphism of substances, torasemide, X-ray diffraction.

Адреса для листування:

04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63

ПАТ «Фармак»

E-mail: info@farmak.ua

g_vosk@ukr.net

Надійшла до редакції:

15.01.2015 р.