

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему **«Порівняльний аналіз визначення розчинності**
поліморфних форм рифампіцину
методом диференціально скануючої калориметрії»

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу
групи 10801
напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»
спеціальності 226 «Фармація, промислова
фармація» Освітньої програми «Фармація»
Філімонова Маргарита Сегіївна

Керівник: кандидат хімічних наук, доцентка
Привалко Е.Г.

Рецензент: асистентка кафедри хімії ліків та
лікарської токсикології НМУ імені
О.О.Богомольця, канд.пед.н. Бут І.О.

КИЇВ-2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	3
ВСТУП.....	4
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	7
1.1. Фармацевтична значущість поліморфізму лікарських засобів	8
1.2. Характеристика та фізико-хімічні властивості рифампіцину	9
1.3. Метод диференціально скануючої калориметрії (ДСК).....	14
1.4. Доцільність і ефективність застосування ДСК для дослідження поліморфних форм рифампіцину.....	19
<i>Висновки до розділу 1</i>	21
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	22
2.1. Матеріали та методи дослідження.....	22
2.2. Визначення термічних переходів методом ДСК.....	22
<i>Висновки до розділу 2</i>	25
3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	27
3.1. Порівняльний аналіз термічної поведінки поліморфних форм рифампіцину за результатами DSC-дослідження.....	27
3.2. Аналіз отриманих результатів (Порівняльна характеристика поліморфних форм рифампіцину за DSC-даними).....	29
3.3. Термогравіметричний аналіз у дослідженні поліморфізму рифампіцину.....	31
<i>Висновки до розділу 3</i>	35
ВИСНОВКИ	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	39
ДОДАТКИ	43

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ДСК / DSC – Differential Scanning Calorimetry / Диференціально скануюча калориметрія

ВООЗ – World Health Organization / Всесвітня організація охорони здоров'я

TGA – Thermogravimetric Analysis / Термогравіметричний аналіз

DTG – Derivative Thermogravimetry / Похідна термогравіметрія

TG – Thermogravimetry / Термогравіметрія

Tpeak – Peak Temperature / Температура піку

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry (Міжнародний союз теоретичної та прикладної хімії)

мВт – Міліват

Дж/г – Джоулі на грам

°C – Градуси Цельсія

ВІЛ – Вірус імунодефіциту людини

ВСТУП

Актуальність теми. У фармацевтичній промисловості активно впроваджуються нові методи дослідження властивостей лікарських засобів, для забезпечення їх якості, стабільності і ефективності. Одним із параметрів є розчинність препарату, яка залежить від форми, в якій перебуває діюча речовина. Наприклад, рифампіцин — антибактеріальний препарат широкого спектра дії — існує в кількох кристалічних формах (поліморфах). Поліморфи мають різну розчинність, що впливає на біодоступність і терапевтичну ефективність лікарського засобу. Тому дослідження поліморфізму рифампіцину із застосуванням диференціально скануючої калориметрії (ДСК) є важливим для забезпечення належної якості, ефективності та безпеки.

Мета роботи: дослідити використання методу диференціальної скануючої калориметрії для аналізу розчинності поліморфних форм рифампіцину з метою оцінки їх впливу на якість та ефективність лікарського препарату.

Завдання:

1. Провести аналіз наявних монографій у Державній Фармакопеї України та наукових статей для дослідження методів аналізу розчинності поліморфних форм рифампіцину.
2. Проаналізувати можливість використання методу диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) для аналізу розчинності поліморфних форм рифампіцину.
3. Здійснити порівняльний аналіз поліморфних форм рифампіцину з метою оцінки їх впливу на якість та ефективність лікарського препарату.

Методи дослідження: Диференціально скануюча калориметрія (ДСК) для визначення поліморфних форм рифампіцину та оцінки їх розчинності.

Новизна та значення одержаних результатів: Враховуючи важливість забезпечення якості лікарських засобів, застосування диференціальної

скануючої калориметрії (ДСК) для дослідження процесу розчинення поліморфних форм рифампіцину має вагоме практичне значення. Цей метод дозволяє точно визначити та описати поліморфні форми, що є важливим для вибору варіанту з кращими показниками розчинення та біодоступності.

Покращення розчинності може призвести до підвищення терапевтичної ефективності рифампіцину та зниження необхідної дози. Висока чутливість DSC до незначних змін фізичних та хімічних властивостей речовини забезпечує кращу якість препарату та тривалу стабільність.

Фармацевтичні виробники можуть покращити процеси стандартизації та забезпечення якості, застосовуючи ДСК для вивчення поліморфів. Це безпосередньо впливає на безпеку та ефективність препаратів, що містять рифампіцин, і є важливим кроком у розробці більш ефективних лікарських форм.

Новизна роботи полягає у використанні диференціально скануючої калориметрії для аналізу процесів розчинення рифампіцину в різних поліморфних формах. Метод дозволяє ідентифікувати структури, оцінити їх чистоту, визначити характерні термічні параметри та дослідити потенційні механізми деградації речовини. Цей підхід дає змогу краще зрозуміти взаємозв'язок між структурною формою і фармакологічними властивостями.

Апробація результатів дослідження: за результатами роботи було опубліковано 1 тезу у збірнику IV-ої Міжнародної науково-практичної конференції “Global trends in science and education”, 5-7 травня 2025 року, Київ, Україна (Додаток 1).

Публікації: Філімонова М.С. , Привалко Е.Г. Порівняльний аналіз визначення розчинності поліморфних форм рифампіцину методом диференціально скануючої калориметрії // Тези доповідей IV-ої Міжнародної науково-практичної конференції “Global trends in science and education”, 5-7 травня 2025 року, Київ, Україна. С.212-213 (Додаток 2).

Структура роботи: кваліфікаційна робота викладена на 48 сторінках друкованого тексту, містить 8 рисунків, 4 таблиці і складається з вступу, трьох розділів, списку використаних джерел (25 джерел), 2 додатків та анотації.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Фармацевтична промисловість є однією з важливих галузей, яка сприяє науковому прогресу та забезпечує населення якісними лікарськими засобами. Розробка нових медикаментів є досить тривалий і складний процес. Навіть після виходу препарату на ринок його продовжують контролювати: перевіряють стабільність, відстежують можливі побічні ефекти та оцінюють збереження ефективності.

Одним із важливих факторів, який суттєво впливає на властивості ліків, є поліморфізм. Це явище, коли одна й та сама сполука може існувати у вигляді різних кристалічних форм. Вони можуть відрізнятися між собою розчинністю, стабільністю та вивільненням діючої речовин. Тому вивчення поліморфних форм є важливим для розробки та контролю якості, оскільки саме вони мають прямий вплив на біодоступність препарату.

Повна характеристика поліморфізму модифікації досягається внаслідок застосування комплексу фізичних методів (рентгеноструктурний аналіз, термічний аналіз, ІЧ-спектроскопія, поляризаційна мікроскопія та ін.), а також термодинамічних методів дослідження: ДСК, термогравіметрія (TGA), Термогравіметричний аналіз (TG).

Для дослідження поліморфізму ДСК є ефективним методом для виявлення поліморфних форм, оскільки дозволяє не просто виявити поліморфну форму рифампіцину, а ще й визначити її термічну стабільність і теплові ефекти, які характерні для кожного поліморфа. Це допомагає відрізнити стабільні та менш стабільні форми й визначити їх розчинність. Саме тому використовують ДСК, адже важливими факторами є поведінка речовини при нагріванні, що є критично важливим для контролю якості препарату.

У даній роботі увага зосереджена на вивченні поліморфних форм рифампіцину. Оскільки різні форми можуть мати різну розчинність, тому

дослідження їх розчинності методом ДСК є актуальним і важливим для підвищення якості фармацевтичної продукції.

1.1. Фармацевтична значущість поліморфізму лікарських засобів

У сучасній фармацевтичній діяльності для створення ефективного і безпечного лікарського засобу, необхідно враховувати не лише хімічний склад активної речовини, а й її фізико-хімічні властивості. Одним із таких ключових факторів є кристалічна форма речовини. Одна й та сама хімічна сполука може мати різні варіанти кристалічної будови — це явище називається поліморфізмом. Суть його полягає в тому, що молекули в різних поліморфах розташовані по-різному у кристалічній решітці, хоча хімічна формула при цьому не змінюється. Проте фізичні характеристики таких форм істотно відрізняються.

Це має велике значення для розчинності — однієї з ключових властивостей, яка впливає на швидкість і повноту всмоктування препарату в організмі. Речовини, кристалічна решітка яких є менш щільною, зазвичай розчиняються швидше. Вони активніше вивільняють діючу речовину і дозволяють досягти терапевтичної концентрації в крові у коротші терміни. Натомість стабільніші поліморфні форми розчиняються повільніше, що може вплинути на біодоступність та на ефективність ліків. Саме тому вибір правильного поліморфу є важливим рішенням для фармакокінетичних властивостей препарату.

Ще один критичний момент — стабільність під час зберігання. Не всі поліморфи однаково стійкі до впливу температури, вологи чи світла. Деякі залишаються стабільними тривалий час, інші ж можуть із часом переходити в іншу кристалічну форму — часто більш стабільну, але з іншими властивостями. Такі зміни можуть статися не лише на складі, а й у процесі транспортування або навіть під час виготовлення. Як наслідок — зниження ефективності або зміна властивостей препарату. Тому контроль за

поліморфними перетвореннями — обов'язкова частина фармацевтичного контролю.

Не менш суттєвий вплив поліморфізм має і на технологічні властивості речовини. Йдеться про сипкість, здатність до гранулювання, пресування. У виробництві це дуже важливо: одна форма може легко дозуватись і заповнювати форми для таблеток, а інша — мати погану текучість чи налипатиме на обладнання. Це не лише ускладнює процес, але й призводить до втрат сировини та часу. Тому форма, яка має кращі технологічні властивості, дає змогу виготовити якісний препарат із чітким дозуванням, однорідністю й меншими затратами.

Поліморфізм являється важливим фактором, який прямо впливає на якість, стабільність, безпечність і технологічність лікарського засобу. Тому його обов'язково враховують на етапі розробки та у ході виробництва, зберігання та контролю якості. Правильно обрана поліморфна форма — це запорука того, що препарат буде ефективним та стабільним у виробництві та безпечним для пацієнта.

1.2. Характеристика та фізико-хімічні властивості рифампіцину

Рифампіцин — антибіотик широкого спектра використовується для лікування туберкульозу та інших бактеріальних інфекцій, виступаючи препаратом першої лінії з високою активністю проти *Mycobacterium tuberculosis*. Він пригнічує активність ДНК-залежного ферменту РНК-полімерази за рахунок утворення стійкого комплексу з даним ферментом. Це запобігає синтезу бактеріальної РНК. Він функціонує у внутрішньоклітинних і позаклітинних мікроорганізмах та бактеріях у латентному стані або під час процесу поділу. Добре всмоктується натще (до 95 %), але з їжею біодоступність знижується. Добре проникає в тканини та рідини організму, у мозок при менінгіті. Зв'язується з білками крові на 60–90 %. Максимальна концентрація — через 2 години натще. Діє 8–12 годин. Метаболізується в

печінці, виводиться головним чином з жовчю та сечею. Період напіввиведення — 3–5 годин.

Рифампіцин є індуктором ферментів системи цитохрому Р450, зокрема СYP3A4. У результаті чого інші ліки, які метаболізуються, починають розщеплюватись і виводитись з організму швидше, ніж зазвичай.

Якщо приймати рифампіцин одночасно з іншими препаратами, їхня концентрація в крові знижується та послаблюється лікувальний ефект.

Це має клінічне значення, бо не всі ліки можна поєднувати з рифампіцином без зміни дози. Наприклад, він може знижувати ефективність:

- протизаплідних засобів (ризик небажаної вагітності),
- антикоагулянтів, таких як варфарин (дія може послаблюватись, що підвищує ризик тромбоутворення),
- противірусних препаратів, особливо для лікування ВІЛ,
- антиепілептичних засобів, наприклад карбамазепін.

Тому при призначенні рифампіцину потрібно враховувати можливі взаємодії.

Рифампіцин включений до первинного Переліку основних лікарських засобів ВООЗ та залишається основним препаратом для лікування туберкульозу.

Мінімальна концентрація, яка пригнічує ріст від 0,25 до 0,50 мкг/мл визначена як найнижчий рівень серед препаратів, які пригнічують ріст *Mycobacterium tuberculosis*.

Рекомендації ВООЗ щодо лікування туберкульозу базуються на застосуванні рифампіцину в комбінації з іншими препаратами, головним чином ізоніазидом, відомим як препарат першої лінії проти туберкульозу, для запобігання появі резистентних штамів бактерій. Застосування рифампіцину в комбінації при лікуванні туберкульозу 6–9 місяців.

Рифампіцин офіційно визначений IUPAC як 2,7-(епоксипентадека[1,11,13]триеніміно)нафто[2,1-b]фуран-1,11(2H)-

діон,5,6,9,17,19,21-гексагідрокси-23-метокси-2,4,12-метил-2,4,12-н-(4-метил-1-пі). перазиніл)формімідоіл]-2,7-ацетат.

(7S,9E,11S,12R,13S,14R,15R,16R,17S,18S,19E,21Z)-2,15,17,27,29-pentahydroxy-11-methoxy-3,7,12,14,16,18,22-heptamethyl-26-{(E)-[(4-methylpiperazin-1-yl)imino]methyl}-6,23-dioxo-8,30-dioxa-24-azatetracyclo[23.3.1.1^{4,7}.0^{5,28}]triaconta-1(28),2,4,9,19,21,25(29),26-octaen-13-yl acetate.

Проте в літературі він більш відомий як 3-[[[(4-метил-1-піперазиніл)іміно]метил]рифаміцин SV, відповідно до оригінальної номенклатури рифаміцинів. Молекулярна формула $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ з молекулярною масою 822,94 г/моль (62,76% =C; 7,10%=H; 6,81%=N і 23,33%=O), а його молекулярну структуру показано на Рисунку 1.

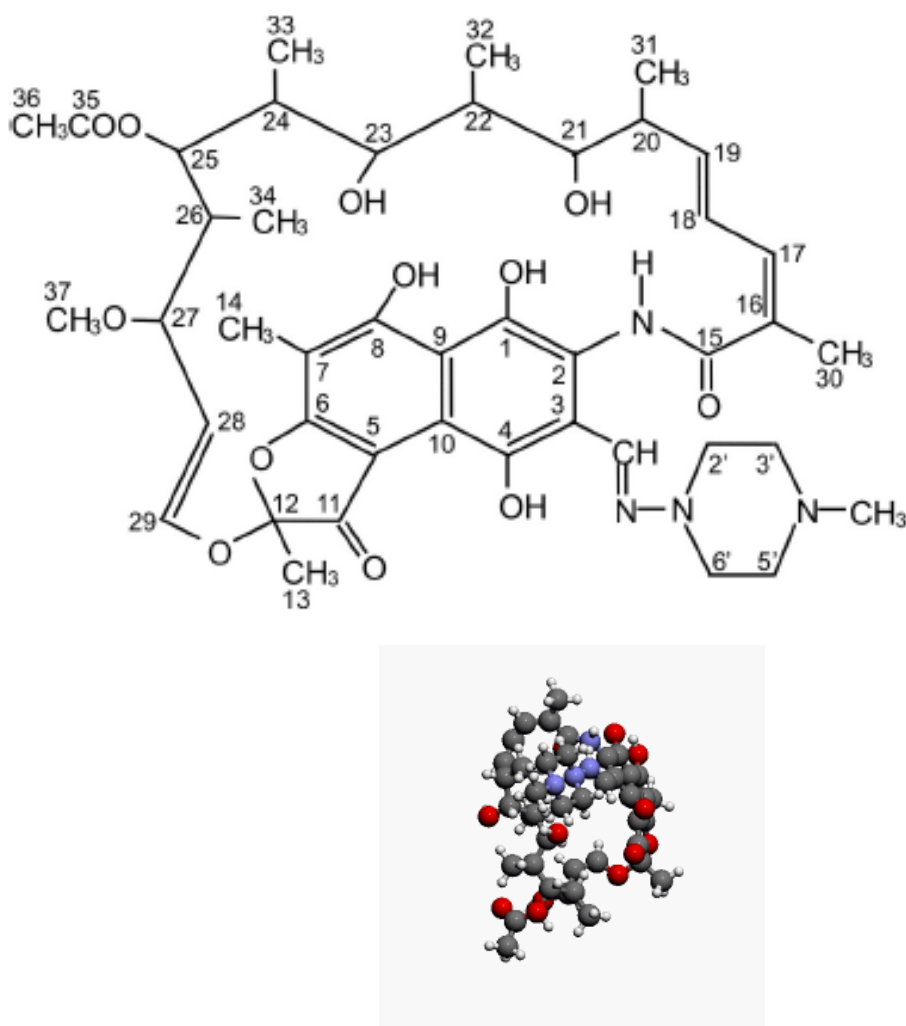


Рис. 1. Молекулярна структура рифампіцину

Рифампіцин погано розчинний у воді, і його розчинність та стабільність змінюються залежно від рН через амфотерну природу, див. табл. 1.

Таблиця 1

**Залежність розчинності та стабільності рифампіцину від рН
середовища**

рН середовища	Розчинність (мкг/мл)	Основні процеси, що впливають на стабільність
2,0	100	Гідроліз з утворенням 3-форміл- рифаміцину та 1-аміно-4- метилпіперазину
5,3	4,0	Частковий гідроліз, зниження стабільності
7,5	2,8	Початок окиснення до рифампіцин-хінону
7,5– 9,0	зменшується	Активне окиснення, зменшення стабільності

Рифампіцин існує в двох основних поліморфних формах: I та II, а також в аморфній формі. Форма I є найстабільнішою, форма II є менш стабільною. Крім того, рифампіцин може існувати у вигляді гідрату та сольвату, які після видалення розчинника перетворюються в аморфну форму. Поліморфні форми I та II мають різні показники розчинності у воді. Розчинність лікарського засобу у воді є одним із ключових чинників, що визначають його фармакокінетичні властивості, швидкість абсорбції та біодоступність. У випадку рифампіцину відомо існування двох поліморфних форм, які демонструють різні профілі розчинності:

- Форма I, яка характеризується більш стабільною кристалічною решіткою, демонструє відносно низьку розчинність у воді (близько 0,1 мг/мл). Її щільна структура ускладнює змочування частинок і уповільнює процес розчинення. Характеризується нижчою біодоступністю, що обумовлено розчинністю. Через повільне вивільнення і розчинення в шлунково-кишковому середовищі, частина активної речовини може не встигнути всмоктатися до моменту виведення.

- Форма II, яка є метастабільною, демонструє покращену розчинність (приблизно 0,3 мг/мл). Завдяки менш щільному розміщенню молекул у кристалічній структурі, форма легше переходить у розчин, що робить її кращою для застосування. Підвищена швидкість розчинення сприяє швидшому досягненню ефективної концентрації препарату в плазмі крові, що може бути критично важливим у лікуванні туберкульозу.

Наявність різних форм рифампіцину є результати дослідження методом скануючої електронної мікроскопії, що представлені на Рисунку 2.

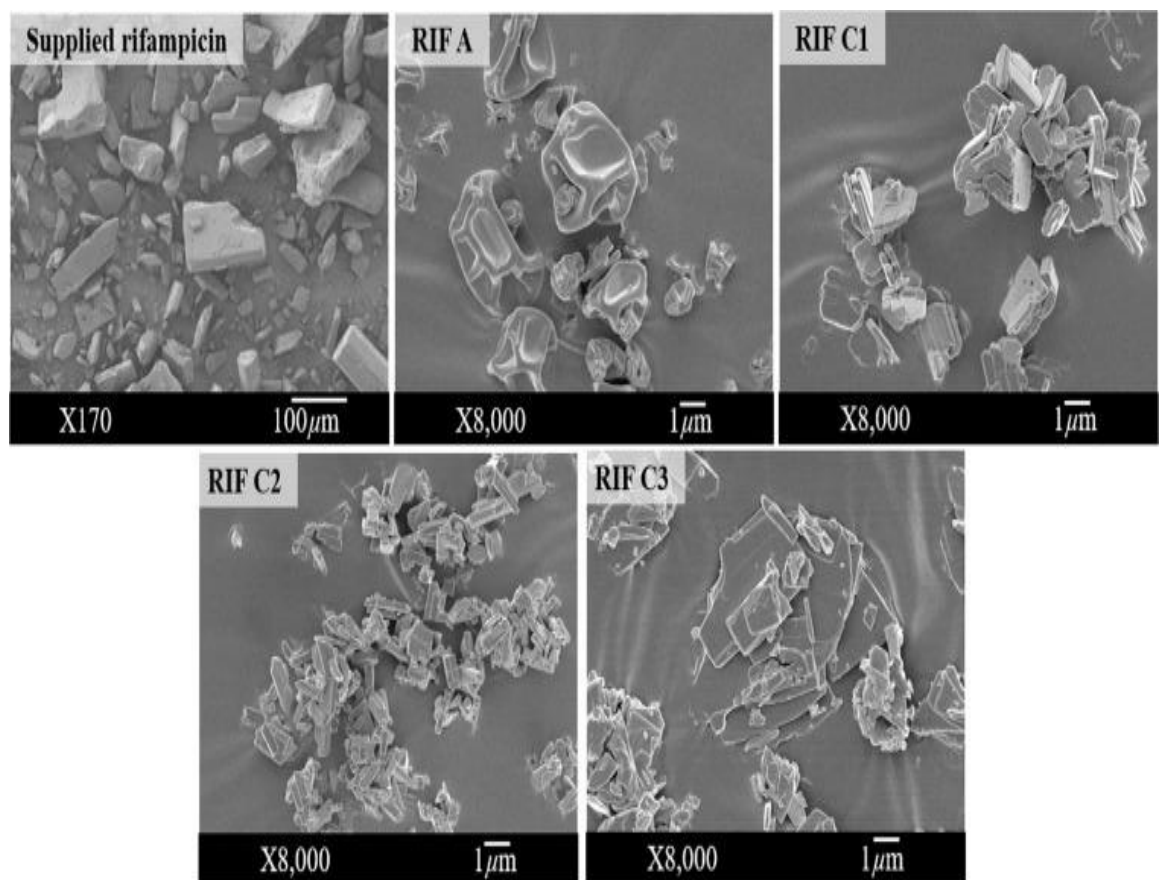


Рис. 2. Скануюча електронна мікроскопія: зображення вихідного рифампіцину та модифікованих зразків, що демонструють морфологічні відмінності частинок.

На знімках, між вихідним зразком і модифікованими формами спостерігаються помітні відмінності у формі та розмірах кристалів.

Це вказує на утворення різних поліморфів або аморфної форми речовини. Такі зміни в кристалічній структурі можуть суттєво впливати на розчинність та швидкість розчинення препарату, що, у свою чергу, має важливе значення для його біодоступності.

1.3. Метод диференціально скануючої калориметрії (ДСК)

Диференціально скануюча калориметрія (ДСК) є одним із найбільш інформативних і чутливих методів термічного аналізу, який використовується у фармацевтичних дослідженнях. З його допомогою можна визначити, як змінюється речовина під час нагрівання — наприклад, коли вона плавиться, кристалізується, переходить в інший стан або починає розкладатися.



Рис. 3. Диференціальний скануючий калориметр

Принцип методу (Рис. 4) полягає в тому, що прилад одночасно нагріває зразок і стандарт (еталон) для порівняння. У разі, якщо в зразку відбуваються

термічні події — плавлення, кристалізація чи фазовий перехід, — це супроводжується поглинанням або виділенням тепла. Такі зміни реєструються приладом у вигляді різниці теплових потоків між двома комірками. При появі або зникненні термічного ефекту зразок починає поглинати або виділяти енергію, що фіксується як позитивне чи негативне відхилення на DSC-кривій.

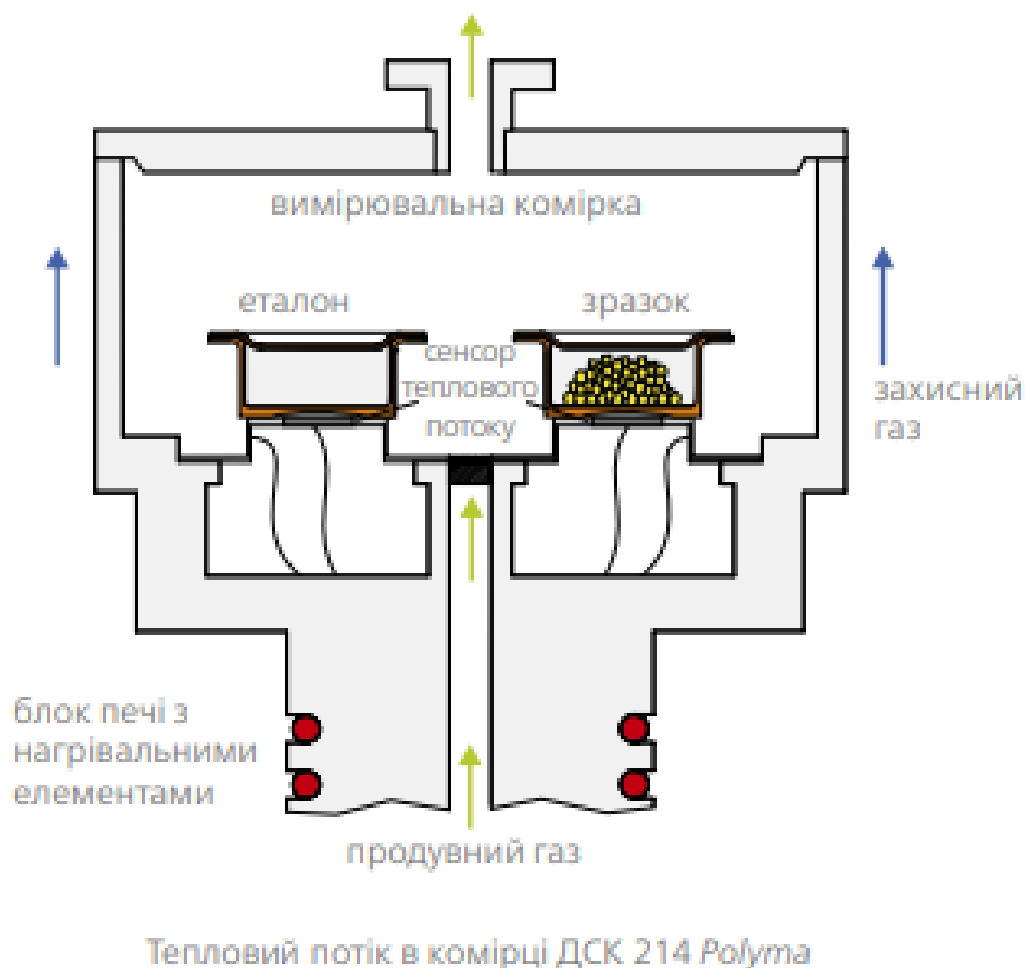


Рис. 4. Принцип роботи ДСК

Для виконання вимірювань використовується система, яка складається з кількох основних компонентів. В основі DSC — пара тиглів, що встановлюються у спеціальні комірки температурної камери. Зразковий тигель призначений для розміщення досліджуваної речовини. Еталонний тигель служить контрольним зразком, який або порожній, або заповнений інертною речовиною. Обидва тиглі виготовляються з теплопровідних та хімічно

інертних матеріалів. Це створює умови для точного порівняння теплового потоку в об'єкті дослідження та в стабільному контрольному середовищі. В результаті виключає небажані реакції з речовиною та забезпечує рівномірну передачу тепла до чутливих елементів.

Під кожним тиглем розміщено високочутливі сенсори. Вони вимірюють різницю температури або теплового потоку між зразком і еталоном у режимі реального часу. Ці датчики безперервно фіксують навіть незначні коливання теплової енергії, що супроводжують фізико-хімічні процеси, зокрема фазові переходи, реакції або зміну структури. В результаті надають кількісну інформацію про теплові ефекти, пов'язані зі змінами в структурі або агрегатному стані речовини.

Температурна камера є основним функціональним елементом DSC, у якому встановлені тиглі. Температурна камера забезпечує контрольований нагрів або охолодження системи з точно заданою швидкістю, наприклад $10^{\circ}\text{C}/\text{хв}$, залежно від експерименту. Температура змінюється поступово та рівномірно, що дозволяє фіксувати теплові ефекти з високою точністю. Камера може функціонувати в різних атмосферах, що дозволяє досліджувати окислювальні або інертні умови. В результаті створює стабільне та однорідне теплове середовище, необхідне для точного аналізу змін у зразку.

Сучасні DSC-прилади оснащені програмним забезпеченням, яке автоматично фіксує температуру та тепловий потік, генерує DSC-криву — графік теплового потоку залежно від температури або часу, дозволяє точно визначати температуру початку, максимуму й завершення термічного ефекту, ентальпію процесу, характер процесу (ендотермічний чи екзотермічний). Крім того, програмне забезпечення дозволяє порівнювати кілька експериментів, аналізувати кінетику, будувати базові лінії, обчислювати площу піків і проводити статистичну обробку результатів.

На виході ми отримуємо термограму — графік, де по осі X відкладається температура, а по осі Y — потік тепла. На ній фіксуються піки або спади, які відповідають конкретним фізичним явищам у речовині. Наприклад:

- ендотермічний пік — плавлення, випаровування, дегідратація;
- екзотермічний пік — кристалізація, реакція розкладу, полімеризація.

Переваги методу диференціальної скануючої калориметрії (ДСК):

- Висока чутливість до змін у структурі. ДСК дозволяє виявляти найменші зміни в кристалічній або аморфній структурі речовин. Завдяки високій роздільній здатності прилад може фіксувати навіть незначні енергетичні переходи, які є індикаторами структурних трансформацій — перехід з однієї поліморфної форми в іншу, склування або рекристалізація.

- Потреба у дуже малій кількості зразка. Для аналізу достатньо лише кількох міліграмів речовини, що є надзвичайно важливо в фармацевтичних дослідженнях, коли зразок доступний лише в обмеженій кількості.

- Швидкість та автоматизованість аналізу. Сучасні прилади ДСК працюють у напівавтоматичному або повністю автоматичному режимі. Це дозволяє зменшити витрати часу дослідника та виключити людський фактор у розрахунках. Звичайну термограму можна отримати вже через 20–40 хвилин після початку аналізу.

- Можливість виявлення навіть незначних відмінностей між зразками. Метод дозволяє точно порівняти серії одного і того ж препарату з різних партій або виробників. Навіть незначна зміна у складі, ступені кристалічності або наявності залишкової вологи буде виявлена на термограмі.

- Визначення ступеня чистоти речовини. ДСК виявляє домішки шляхом аналізу змін температури та ентальпії плавлення. Домішки зазвичай викликають зниження температури плавлення та розширення піка, що дозволяє оцінити рівень чистоти та можливу наявність забруднень.

- Визначення термічних властивостей лікарських препаратів здійснюється за допомогою диференціально скануючої калориметрії (ДСК). Цей метод дозволяє досліджувати ключові параметри, серед яких:

температура плавлення, температура склування, процеси кристалізації та перекристалізації, а також фазові переходи. Ці характеристики критично важливі для прогнозування стабільності та біодоступності препаратів.

- Контроль якості виробництва. ДСК дає змогу здійснювати моніторинг відповідності термічних характеристик субстанцій та готових форм встановленим стандартам. Наприклад, відхилення термограми свідчить про зміну технології виробництва або якісні зміни у сировині.

Обмеження методу ДСК:

- Іноді піки на термограмі перекриваються. У випадках, коли декілька термічних подій відбуваються в одному діапазоні температур, графічні піки можуть накладатися один на одного. Це ускладнює точне визначення кожного окремого процесу та потребує додаткових методів розділення або підтвердження.

- Необхідність чіткого розуміння інтерпретації даних. Деякі термічні ефекти можуть мати схожий вигляд на термограмі (наприклад, плавлення і перехід аморфної речовини у склоподібний стан). Без знань термодинаміки та досвіду інтерпретація результатів може бути помилковою.

- Можливість деформації зразків. З підвищенням температури зразок може змінювати свою форму, втрачати масу або випаровуватися. Це може змінити теплопровідність та контактування з тиглем, що в свою чергу впливає на точність вимірювань.

- Речовина, що не витримує високих температур, може почати руйнування ще до завершення переходу. Органічні речовини або нестабільні препарати іноді термічно розкладаються до того, як закінчується фазовий перехід. У таких випадках аналіз ускладнюється, а дані можуть втратити надійність.

- Результат залежить від умов експерименту. Такі параметри, як швидкість нагрівання, тип і форма тиглів, атмосфера в камері (наприклад, азот, повітря або вакуум), а також герметичність зразка, суттєво впливають на

вигляд термограми та повторюваність результатів. Тому важливо суворо дотримуватись встановленого експериментального протоколу.

Застосування ДСК у фармацевтичній галузі:

- Аналіз термічної стабільності діючих речовин та допоміжних компонентів.

ДСК дозволяє визначити, чи зберігає речовина свою структуру при нагріванні. Це важливо для підбору умов зберігання та транспортування лікарських препаратів.

- Виявлення домішок, що змінюють теплові властивості. Навіть незначна кількість домішок може змінити температуру та форму теплового ефекту, що дозволяє ідентифікувати неякісну продукцію або зміни в рецептурі.

- Дослідження кристалічної форми речовини — особливо у випадку поліморфізму.

Поліморфні форми можуть мати різну розчинність, швидкість абсорбції та фармакологічну активність. Визначення поліморфної форми — важливий аспект при реєстрації лікарських засобів.

- Контроль якості сировини та готових препаратів. Порівняння термограм досліджуваних зразків зі стандартами дозволяє підтвердити відповідність продукції нормативним документам. Це важливо на етапі виробництва, зберігання і дистрибуції.

1.4. Доцільність і ефективність застосування ДСК для дослідження поліморфних форм рифампіцину

Рифампіцин є прикладом субстанції з вираженим поліморфізмом. Відомо кілька його кристалічних форм, які розрізняються температурою плавлення, ентальпією фазових переходів, стабільністю до зовнішніх факторів (температури, вологості, часу). Тому під час фармацевтичної розробки важливо виявити наявність цих форм та обрати найоптимальнішу з погляду

фармакологічної ефективності й стабільності. Диференціально скануюча калориметрія (ДСК) є методом термічного аналізу, що дозволяє фіксувати теплові ефекти, пов'язані з фазовими переходами речовини, такими як плавлення, перекристалізація, склування або втрата гідратації. Цей метод є особливо ефективним для вивчення поліморфних форм рифампіцину завдяки ключовим перевагам:

- Висока чутливість: ДСК дозволяє точно визначати температуру та ентальпію фазових переходів, що є основними характеристиками для ідентифікації поліморфів.
- Малі об'єми зразків: для проведення аналізу достатньо кількох міліграмів речовини, що особливо важливо для рідкісних або нестабільних форм.
- Можливість роботи з гідратованими формами: ДСК фіксує теплові ефекти тоді, коли немає втрати маси, що робить його більш інформативним, ніж термогравіметрія (TGA).
- Пряма оцінка стабільності: за температурою та ентальпією плавлення можна визначити стабільність поліморфа — більш стабільна форма має вищу температуру фазового переходу.

Термограма, отримана методом ДСК, є графічним представленням теплових процесів у речовині. Для різних поліморфних форм рифампіцину характерні специфічні температурні діапазони плавлення, характерні площі пік (ентальпія) та наявність чи відсутність проміжних теплових ефектів (дегідратації). Аналіз цих параметрів дозволяє зробити вибір найбільш придатної форми для конкретного фармацевтичного застосування.

Наприклад, поліморфна форма з вищою стабільністю краще підходить для ліків з довгим терміном зберігання, тоді як форма, яка краще розчиняється, може забезпечити вищу біодоступність.

Європейська фармакопея прямо рекомендує застосування ДСК для вивчення поліморфізму, оскільки цей метод забезпечує точні результати. Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA) у своєму документі Guidance for Industry: ANDAs — Pharmaceutical Solid Polymorphism:

Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (2007) визначає ДСК як один із ключових методів, що мають використовуватися для виявлення, ідентифікації та контролю поліморфних форм лікарських субстанцій. Це означає, що результати, отримані методом ДСК, визнаються на міжнародному рівні й можуть бути представлені в реєстраційних досьє на лікарські засоби.

Висновки до розділу I

У результаті проведеного аналізу літературних джерел встановлено, що поліморфізм лікарських засобів є фактором, який суттєво впливає на розчинність, біодоступність, стабільність, технологічні властивості та загальну якість фармацевтичних препаратів. Особливе значення він має у випадку рифампіцину — протитуберкульозного препарату, який існує у кількох поліморфних формах. Поліморфна форма I є більш стабільною, проте характеризується нижчою розчинністю у воді, тоді як форма II, навпаки, менш стабільна, але має вищу розчинність, що підвищує її фармакологічну ефективність.

Для визначення та контролю поліморфізму широко застосовується метод диференціально скануючої калориметрії (ДСК), який дозволяє встановити термічні характеристики речовин — температуру плавлення, ентальпію переходів, теплові ефекти. ДСК вирізняється високою чутливістю, точністю, потребує мінімальної кількості зразка і є стандартним інструментом у сучасних фармацевтичних дослідженнях.

Таким чином, використання ДСК для аналізу поліморфних форм рифампіцину є доцільним і науково обґрунтованим. Воно дозволяє виявити найбільш оптимальну форму для подальшого виробництва лікарських засобів із передбачуваними фармакокінетичними характеристиками, високою стабільністю та ефективністю дії. Вивчення поліморфізму та застосування ДСК є важливою складовою розробки якісних, безпечних і ефективних фармацевтичних препаратів.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження є зразки рифампіцину, використані дві поліморфні форми рифампіцину — форма I та форма II, які потенційно відрізняються за термодинамічними властивостями та розчинністю.

Для дослідження термічних властивостей поліморфних форм рифампіцину був застосований метод диференціальної скануючої калориметрії. У якості тиглів брали стандартні алюмінієві, в які поміщали приблизно 2 мг зразка. Вимірювання проводили в атмосфері азоту з потоком 50 мл/хв, що забезпечувало інертні умови та запобігало окисненню під час нагрівання.

Нагрівання проводилось зі сталою швидкістю 10 °C/хв в діапазоні температур від 25 до 500 °C.

Перед вимірюванням прилад був відкалібрований із застосуванням індію (точка плавлення — 156,6 °C, теплота плавлення — 28,54 Дж/г) та цинку (точка плавлення — 419,6 °C), що гарантувало точність температурної шкали та енергетичних показників. Такий підхід є загальноприйнятим у фармацевтичному аналізі та дозволяє ефективно визначати фазові переходи та теплові ефекти лікарських речовин.

2.2. Визначення термічних переходів методом ДСК

Для дослідження термічних характеристик рифампіцину використовували метод диференціально скануючої калориметрії (ДСК). Метод дозволяє виявляти теплові переходи, що відбуваються з речовиною при нагріванні чи охолодженні. Серед них ключовими є температура плавлення та температура кристалізації.

Температура плавлення — це момент, коли тверда речовина перетворюється на рідину. У випадку чистого зразка цей перехід чітко видно на графіку ДСК як один пік без додаткових змін.

Температуру кристалізації — це момент, коли аморфна чи рідка речовина переходить у кристалічну форму.

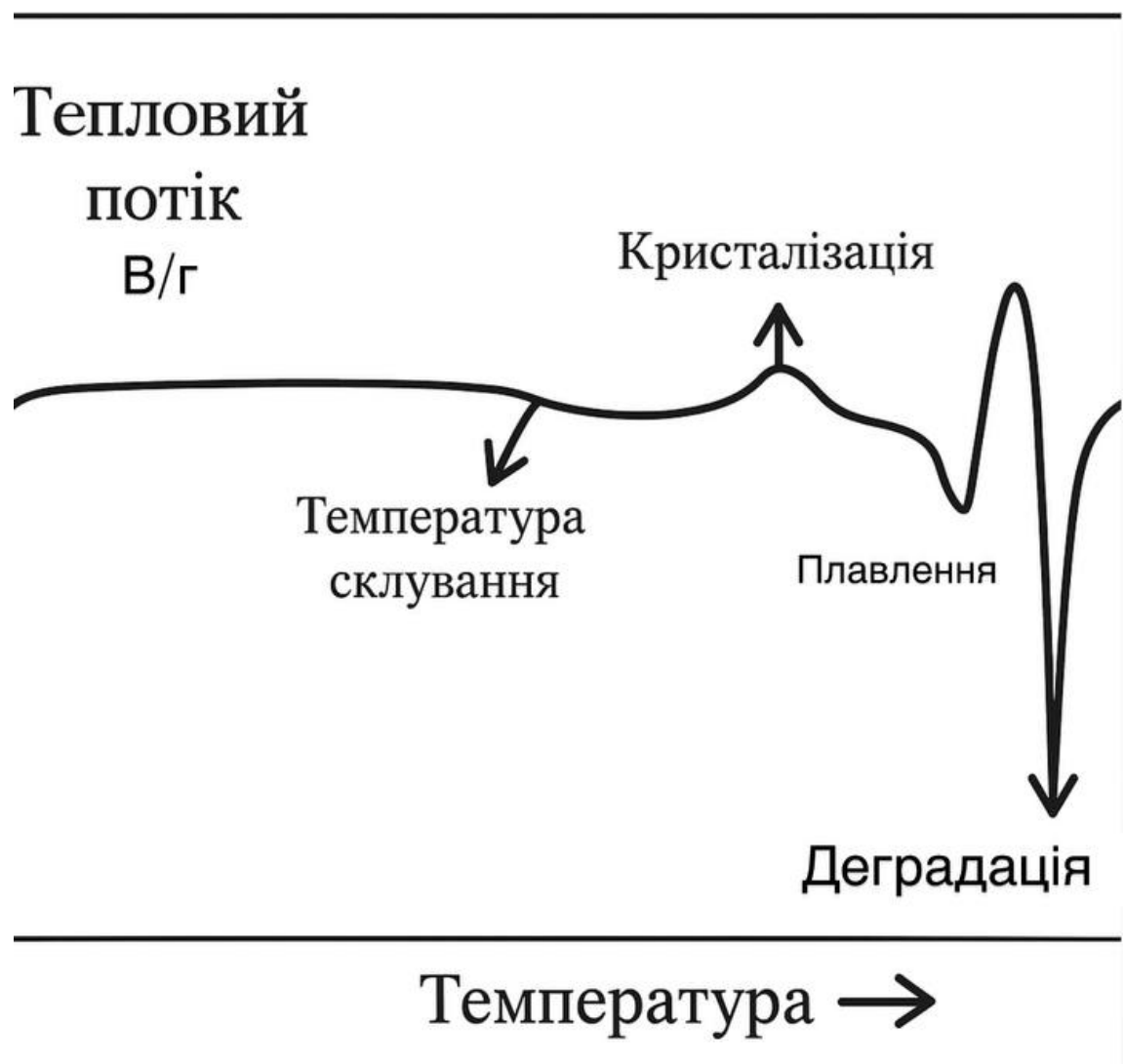


Рис. 5. DSC-крива фазових переходів

Окрім плавлення та кристалізації, також фіксується температура склування — перехід речовини у в'язко-аморфний стан. Це важлива характеристика, особливо для речовин з аморфною структурою. ДСК дозволяє побачити цей перехід як зміну теплового потоку.

Кристалізація відбувається під час охолодження, коли рідина знову твердне. Якщо речовина чиста, температура кристалізації буде фіксуватись стабільно. Якщо ж у складі є домішки або сторонні речовини, температурні переходи можуть зсуватись. Такі зміни свідчать про забруднення або неоднорідність зразка, що важливо враховувати при контролі якості.

DSC вимірює різницю в енергії, що надається речовині та еталонному матеріалу (термостабільному) як функцію температури, у той час як обидва піддаються програмі контрольованої температури. Коли зразок зазнає зміни температури внаслідок ендотермічної або екзотермічної реакції у відповідь на нагрівання чи охолодження, можна виміряти диференціальний тепловий потік, необхідний для підтримки однакової температури зразка та стандарту. Різниця температур між зразком і еталонним матеріалом зумовлена хімічними реакціями (розпад, горіння), зміною стану (плавлення) або кристалічними переходами. Ці події виражаються у вигляді піків. Що стосується DSC теплового потоку, висхідні піки представляють екзотермічні події, тоді як спадні піки характерні для ендотермічних подій. У разі переходів другого порядку спостерігаються зміни базової лінії без піків. Наприклад, склування відображається на кривій DSC як зміна базової лінії в ендотермічному напрямку.

Ентальпія плавлення — це кількість тепла, яку необхідно подати, щоб речовина перейшла з твердого стану в рідкий. У дослідженнях цей показник допомагає зрозуміти стабільність і термодинамічні характеристики діючої речовини, що важливо при підборі оптимальних умов для зберігання або створення препарату.

Для її розрахунку використовується формула:

$$\Delta H_m = \frac{Q_m}{m}$$

де:

- ΔH_m — ентальпія плавлення (Дж/г),
- Q_m — кількість теплоти, що поглинається під час плавлення (визначається за площею піку на графіку ДСК),
- m — маса зразка (грам).

На термограмі (графіку ДСК) процес плавлення видно як чіткий пік. Щоб знайти Q_m (кількість теплоти, що поглинається під час плавлення), необхідно обчислити площу під цим піком. Поділивши її на масу речовини, отримаємо значення ентальпії.

Для точного результату дуже важливо правильно підготувати зразок та точно виміряти масу. Також потрібно точно провести сам аналіз, щоб уникнути спотворень, пов'язаних із зовнішніми факторами або похибками обладнання.

Поняття ентальпії плавлення дозволяє глибше охарактеризувати термічні властивості рифампіцину. Визначення цієї величини є важливим для порівняння поліморфних форм, адже кожна з них має характерне значення теплового ефекту плавлення. Це дає змогу зробити висновки щодо стабільності, чистоти та термодинамічної поведінки досліджуваної речовини. Таким чином, розрахунок ентальпії плавлення є важливою частиною комплексного ДСК-аналізу, спрямованого на детальне вивчення фізико-хімічних характеристик зразка та його потенційного застосування у фармацевтичній розробці.

Висновки до розділу 2

У ході дослідження було доведено, що метод диференціально скануючої калориметрії (ДСК) є надзвичайно інформативним та надійним інструментом для вивчення термічних властивостей поліморфних форм рифампіцину. Застосування цього методу дозволяє отримати інформацію про фазові переходи, які відбуваються з речовиною при нагріванні, серед яких температура плавлення, кристалізації та склування, що мають ключове

значення для подальшого вибору оптимальної форми активної фармацевтичної субстанції.

Аналіз піків на ДСК-кривих забезпечує якісну, та кількісну оцінку термічних явищ. Кожен пік, що фіксується приладів, відповідає певному фізико-хімічному процесу, що відбувається в зразку. Особлива увага приділяється розташуванню піку, його площі та формі, адже ці параметри безпосередньо пов'язані з температурою та ентальпією переходу. Визначення ентальпії плавлення дозволяє оцінити енергетичні витрати на зміну агрегатного стану речовини, що є критично важливим для оцінки її стабільності та ефективності як лікарського засобу.

Завдяки контролю умов експерименту — зокрема використанню інертного середовища (азоту), стабільної швидкості нагрівання ($10\text{ }^{\circ}\text{C/хв}$), точного зважування зразка та калібрування обладнання стандартними металами (індій, цинк) — вдалося отримати високоточні, відтворювані термограми. Такий рівень достовірності дозволяє використовувати ДСК як інструмент для дослідження та компонент системи контролю якості на всіх етапах фармацевтичного виробництва — від вибору сировини до готової форми препарату.

Варто зазначити важливість ДСК для виявлення та диференціації поліморфних форм. Порівняння термічних профілів дає змогу виявити наявність домішок, аморфних фаз або кількох форм в одному зразку, що критично для забезпечення стабільності та передбачуваної дії лікарського засобу.

Отже, результати дослідження підтверджують, що застосування ДСК у фармацевтичній практиці значно розширює можливості контролю якості, підвищує надійність вибору поліморфної форми, забезпечує стабільність препарату протягом усього терміну зберігання та сприяє оптимізації технологічних процесів. На тлі зростання значення поліморфізму у фармацевтичній науці метод ДСК займає провідне місце серед аналітичних підходів, що об'єднують фундаментальну науку та медичне застосування.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Порівняльний аналіз термічної поведінки поліморфних форм рифампіцину за результатами DSC-дослідження

На основі DSC-кривих на Рисунку 6 можна чітко простежити різницю між термічними характеристиками двох поліморфних форм рифампіцину. Крива (а), що відповідає формі I, демонструє меншу кількість теплових ефектів — дві основні події. Така форма є більш термостійкою. Початок термічного розкладання фіксується при температурі близько 245 °С, з максимумом екзотермічного піку на 268,6 °С.

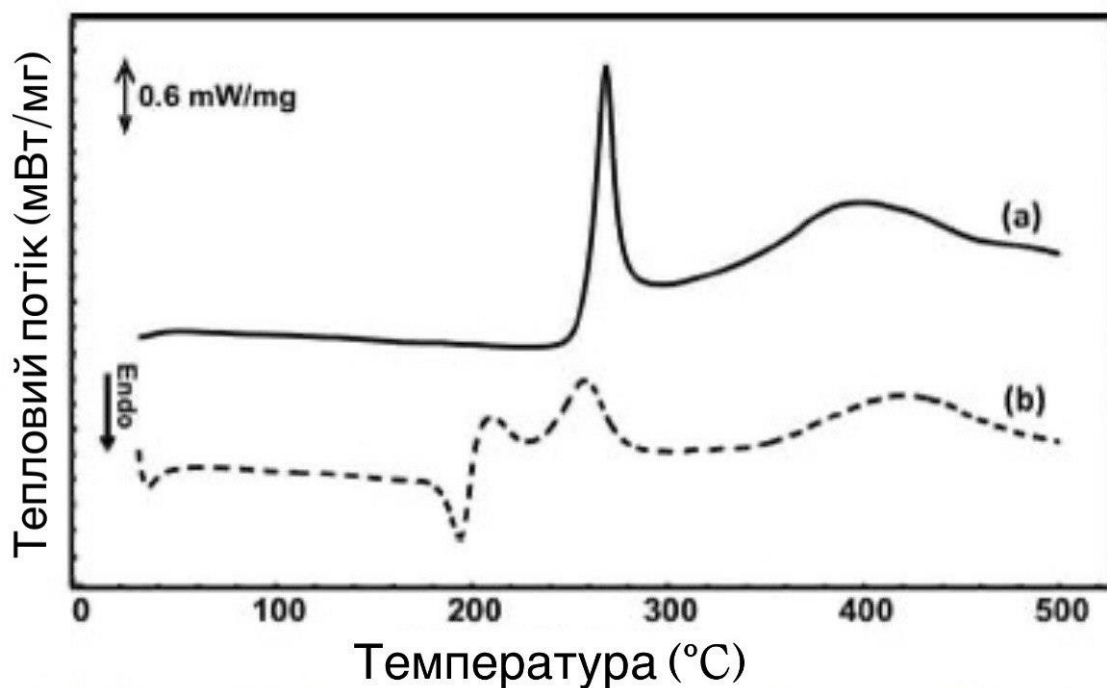


Рис. 6. Криві DSC, отримані при 10°C/хв для зразків рифампіцину: (а) поліморф I та (b) поліморф II.

мВт/мг — це співвідношення теплового потоку до маси зразка. Тобто, скільки теплової енергії (в мВт) припадає на 1 міліграм речовини.

У порівнянні з нею, крива форми II (крива «b») показує чотири теплові події. Перший ендотермічний пік ($T_{\text{пik}} = 193,9\text{ }^{\circ}\text{C}$) пов'язаний із плавленням часточок. Друга подія є екзотермічною та пов'язана з перекристалізацією ($T_{\text{пik}} = 209,4\text{ }^{\circ}\text{C}$) і відповідає перетворенню поліморфної форми II у поліморфну форму I. Подальші екзотермічні ефекти вказують на те, що частка тепла, що виділяється в процесі перекристалізації до поліморфу I (крива b), використовується для початку термічного розкладання матеріалу. Можна зробити висновок, оскільки ($T_{\text{пik}} = 257,6\text{ }^{\circ}\text{C}$) екзотермічної події, нижчий, ніж ($T_{\text{пik}} = 268\text{ }^{\circ}\text{C}$), який вказує на початок термічного розкладання поліморфу I (крива a).

Таблиця 2

**Порівняльний аналіз термічних подій поліморфних форм
рифампіцину за даними DSC**

№	Поліморфна форма	Тип термічної події	Температура піку ($T_{\text{пik}}$), $^{\circ}\text{C}$	Коментар
1	Форма I (крива a)	Екзотермічна подія 1	268,6	Основний пік термічного розкладання
2	Форма I (крива a)	Початок розкладу	~245	Вказує на високу термостійкість
3	Форма II (крива b)	Ендотермічна подія 1	193,9	Плавлення часточок
4	Форма II (крива b)	Екзотермічна подія 2	209,4	Перекристалізація у форму I
5	Форма II (крива b)	Екзотермічна подія 3	257,6	Початок термічного розкладу, перехід у форму I
6	Форма II (крива b)	Додаткові екзотермічні ефекти	—	Свідчать про складнішу термічну поведінку, меншу термостійкість

3.2. Аналіз отриманих результатів (Порівняльна характеристика поліморфних форм рифампіцину за DSC-даними)

Рифампіцин відноситься до класу II згідно з Біофармацевтичною класифікаційною системою, що означає високу проникність і низьку розчинність. Саме розчинність стає основним фактором, що обмежує його біодоступність. У межах одного й того ж лікарського засобу зміна поліморфної форми може суттєво змінити цей показник. Як засвідчили результати термічного аналізу, форми I та II мають помітно різну термічну поведінку, що відображається і на їхніх фізико-хімічних властивостях. Форма I рифампіцину продемонструвала вищу термічну стабільність: DSC-крива вказує на незначну кількість теплових подій, що свідчить про сталість структури при нагріванні. Основний пік термічного розкладання зафіксовано на температурі 268,6 °C. Це дозволяє вважати форму I придатною для зберігання і виробництва, оскільки вона не змінює свою кристалічну структуру при стандартних умовах обробки. Натомість форма II показала меншу стабільність. Вона проходить через стадії плавлення та перекристалізації вже за температур близько 193–209 °C, що вказує на ймовірність переходу у форму I при нагріванні. Однак її головною перевагою є вища розчинність, яка безпосередньо впливає на біодоступність препарату. Завдяки кращому розчиненню у шлунково-кишковому середовищі, форма II має потенціал забезпечити швидший початок дії і вищу концентрацію діючої речовини в крові. З огляду на вищезазначене, вибір поліморфної форми залежить від мети фармацевтичної розробки. Якщо основний акцент ставиться на стабільність, форму I доцільно використовувати у твердих лікарських формах із тривалим терміном зберігання. Якщо ж потрібна висока терапевтична ефективність у короткий проміжок часу — форма II є кращою альтернативою, але вимагає особливих умов зберігання та контролю під час виробництва, щоб уникнути переходу у форму I. Таким чином, DSC-аналіз

відіграє ключову роль у виборі оптимальної форми, дозволяючи оцінити не лише термічну поведінку, але й опосередковано — потенційну біодоступність лікарського засобу. Його поєднання з тестуванням розчинності забезпечує обґрунтовану стратегію для підвищення ефективності терапії.

Таблиця 3

Порівняння поліморфних форм рифампіцину

Параметр	Форма I	Форма II
Розчинність	Обмежена	Підвищена порівняно з формою I
Біодоступність	Залежить від покращення розчинення	Потенційно покращена через вищу розчинність
DSC-аналіз (термічна поведінка)	Відсутність виражених ендо- або екзотермічних подій	Наявність фазових переходів у діапазоні 193–209 °C
Температура термічного розкладу	268,6 °C	Нижча, точне значення не встановлене
Термічна стабільність	Зберігає кристалічну структуру в умовах стандартного нагріву	Зазнає змін за температур вище 190 °C
Кристалічна стабільність	Структура залишається незмінною при обробці	Схильність до переходу у форму I при нагріванні
Придатність для зберігання	Відповідає умовам тривалого зберігання	Потребує контрольованого середовища
Фармацевтичне застосування	Доцільна для стабільних твердих лікарських форм	Доцільна у випадках, коли потрібна швидка терапевтична дія
Ймовірність фазового переходу	Не виявлено	Спостерігається при підвищенні температури
Необхідність контролю під час виробництва	В межах стандартних умов	Потребує підвищеної уваги до умов температури та вологості

3.3. Термогравіметричний аналіз у дослідженні поліморфізму рифампіцину

Термогравіметричний аналіз (TGA) — це метод, який дозволяє визначити, як змінюється маса досліджуваної речовини під час нагрівання. У дослідженнях його часто використовують для визначення:

- термічної стабільності речовини;
- температури початку розкладу;
- наявності залишків після нагрівання.

Термогравіметричний аналіз (TG) використовується для визначення змін маси речовини під впливом температури або з плином часу. Такий аналіз дозволяє отримати необхідну інформацію щодо термостабільності зразка, а також про його склад, проміжні продукти та залишок після нагрівання.

Для детальнішого аналізу використовують похідну термогравіметричну криву (DTG), яка є першою похідною кривої TG. На відміну від самої TG-кривої, яка показує безперервну зміну маси, DTG перетворює ці зміни на окремі піки. Площі під цими піками прямо пропорційні втраті маси у певному температурному інтервалі.

Основна перевага DTG у тому, що вона дозволяє точніше визначити температури, на яких починається і завершується певна реакція. Також вона дає змогу краще розрізняти реакції, які частково накладаються одна на одну. У випадках, коли TG-крива не дає чітких меж переходів, DTG допомагає виявити тонкі зміни, які могли би залишитися непоміченими. Це є особливо важливим при аналізі складних або багатокомпонентних систем.

Для досягнення найкращої характеристики матеріалів доцільно поєднувати результати, отримані як методом ТГ/ДТГ, так і методом ДСК. Якщо ТГ/ДТГ дозволяє виявляти всі види термічних процесів за рахунок фіксації змін маси, то ДСК дає змогу досліджувати також ті реакції, що можуть протікати без втрати маси — наприклад, фізичні процеси. Як приклад можна

навести перехід речовини з одного фізичного стану в інший, зокрема плавлення, який чітко проявляється на кривій ДСК, особливо якщо в цьому температурному діапазоні на кривих ТГ/ДТГ не спостерігається жодних змін маси. Водночас варто зазначити, що в більшості випадків правильно розшифрувати термічні реакції без суміщення даних ТГ/ДТГ та ДСК, отриманих за однакових умов, доволі складно.

Що стосується застосування цих методів у фармацевтичній сфері, вони дозволяють оцінювати та порівнювати термічну стабільність лікарських речовин, а також отримувати дані про їхню сумісність з допоміжними речовинами ще до початку розробки лікарських форм. Крім того, завдяки цим дослідженням можна визначати кінетичні параметри — зокрема енергії активації, частотний коефіцієнт та порядок реакції. Усе це має велике значення як для контролю якості фармацевтичної продукції, так і для процесу її розробки та загальної оцінки якості за технологічними показниками.

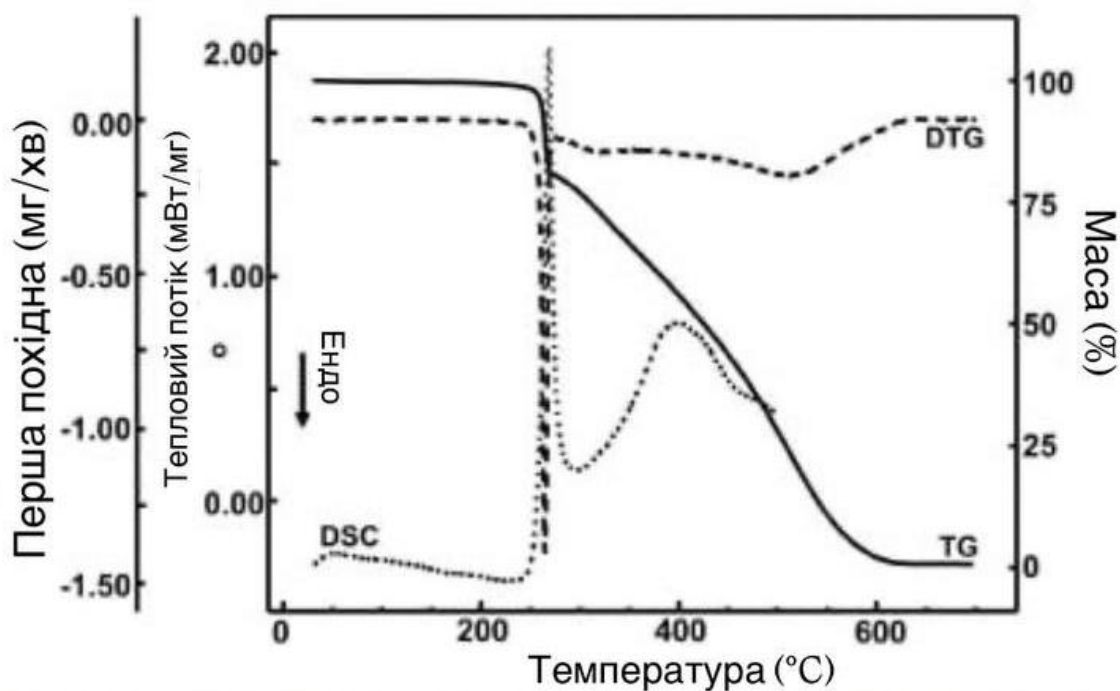
Особливо корисним TGA є при дослідженні поліморфізму. У випадку рифампіцину відомо щонайменше дві поліморфні форми, які мають різні фізико-хімічні властивості, в тому числі й щодо термічної стабільності.

Метод TGA: зразок рифампіцину нагрівають у контрольованих умовах, прилад фіксує всі зміни його маси. Якщо речовина розкладається чи випаровується, її маса зменшується — і це одразу спостерігається на графіку. Щоб побачити ще точніше, на якій саме температурі починається та закінчується реакція, використовують похідну криву DTG.

DTG (Похідна термогравіметрія) — це похідна кривої TG, яка показує швидкість втрати маси. Використовується для чіткого виявлення стадій розкладання. Вона виглядає як піки, які відповідають моментам, коли маса зразка змінюється найшвидше.

TGA-дані для рифампіцину форми I

Криві TG/DTG та DSC для поліморфу I рифампіцину показані на Рисунку 7.



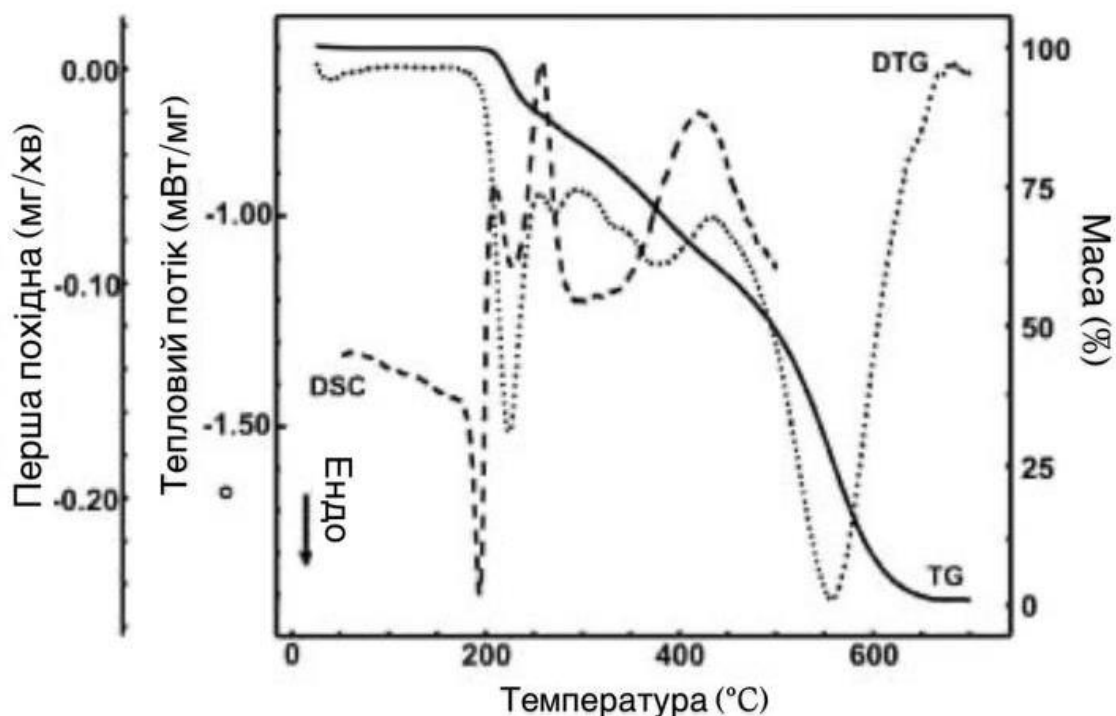
Криві TG/DTG та DSC, отримані при 10 °C/хв для зразка рифампіцину (поліморф І).

Рис. 7. Криві TG/DTG і DSC для поліморфу І рифампіцину.

Криві TG/DTG вказують на те, що ця кристалічна форма є термічно стабільною приблизно до 240 °C і що процес термічного розкладання відбувався у два етапи. Перша стадія відбувалася швидко між 240 і 275 °C, із втратою маси 19,5%. Однак другий етап відбувався повільно між 275 і 625 °C з поступовою втратою маси близько 80%. Залишкова кількість приблизно 0,5% була частково отримана з елементарного вуглецю, утвореного під час другої стадії термічного розкладання. Теплові явища, що спостерігалися на кривій DSC, були екзотермічними і відповідали втратам маси, зазначеним на кривих TG/DTG. Перший термічний розклад спостерігався між 240 і 295 °C (Tpeak = 268 °C), а другий – між 295 і 500 °C (Tpeak = 400 °C).

TGA-дані для рифампіцину форми ІІ

Криві TG/DTG і DSC поліморфу ІІ рифампіцину показані на Рисунку 8.



Криві TG/DTG і DSC, отримані при швидкості нагрівання 10 °C/хв для зразка рифампіцину (поліморфна форма II).

Рис. 8. Криві TG/DTG і DSC поліморфу II рифампіцину

Криві TG/DTG вказують на кристалічну форму, яка є термічно стабільною приблизно до 195°C. Процес термічного розкладання відбувався в три етапи. Перший відбувався швидко між 195 і 258 °C із втратою маси близько 11,9%, а другий відбувався повільніше між 258 і 440 °C із втратою маси 27,3%. Третя стадія відбулася між 440 і 770 °C із втратою маси 59,5%. Була невелика кількість залишку 1,2%, який частково був отриманий з елементарного вуглецю, утвореного під час другої та третьої стадії термічного розкладання. Теплові явища, що спостерігаються на кривій DSC, відповідають втратам маси, показаним на кривих TG/DTG. Крива DSC показала ендотермічну подію зі зміною тепла, починаючи з 160 °C (Tpeak=193,9 °C), за якою слідували три екзотермічні події (Tpeak= 209,4; 257,6 і 420,9 °C). Ендотермічна подія, яка сталася при 193,9 °C (Tpeak), є характерною для процесу плавлення з наступною рекристалізацією, яка характеризується екзотермічною подією при

209,4 °C (Tpeak). Процес термічного розкладання розпочався з виділенням тепла під час рекристалізації, яка виробляє поліморф I, і проходив екзотермально, як показано на кривій DSC піками температури при 257,6 і 420,9 °C.

Таблиця 4

**Порівняння термічної поведінки поліморфних форм рифампіцину
за результатами TG/DTG та DSC**

Параметр	Поліморф I	Поліморф II
Температура стабільності	до ~240 °C	до ~195 °C
Стадії термічного розкладу	2	3
Діапазони термічного розкладу	240–275 °C (19,5%), 275–625 °C (80%)	195–258 °C (11,9%), 258–440 °C (27,3%), 440–770 °C (59,5%)
Залишкова маса	~0,5% (елементарний вуглець)	~1,2% (елементарний вуглець)
DSC-події (тип/температура піку)	2 екзотермічні: 268 °C, 400 °C	1 ендотермічна: 193,9 °C (плавлення) та 3 екзотермічні: 209,4 °C (рекристалізація), 257,6 °C, 420,9 °C
Висновки	Вища термостабільність, менше фазових переходів	Складніша термічна поведінка, перехід у форму I при нагріванні

Висновки до розділу 3

У ході проведеного термічного аналізу рифампіцину з використанням методів DSC було встановлено суттєві відмінності між двома його поліморфними формами — I та II. Диференційно скануюча калориметрія забезпечила можливість визначення основних термічних подій, що супроводжують нагрівання зразків, і встановити, що поліморф I

характеризується вищою термостабільністю, тоді як форма II проявляє складнішу теплову поведінку, включно з процесом перекристалізації.

Поліморфна форма I демонструє обмежену кількість теплових ефектів, що свідчить про стабільну кристалічну структуру при нагріванні. Початок термічного розкладу фіксується при температурі близько 245 °C, а головна екзотермічна подія припадає на 268,6 °C. Форма II проходить через кілька теплових переходів, включно з ендотермічним процесом плавлення ($T_{\text{пik}} = 193,9\text{ }^{\circ}\text{C}$) та перекристалізацією у форму I ($T_{\text{пik}} = 209,4\text{ }^{\circ}\text{C}$), що вказує на її меншу стійкість до температурних впливів.

Дані TG/DTG підтверджують результати DSC і деталізують масові втрати під час термічного розкладу. Форма I продемонструвала розклад у два етапи з мінімальною залишковою масою, тоді як форма II проходила три стадії деградації з більшою сумарною втратою маси. Це додатково вказує на складнішу термічну поведінку форми II та підвищену ймовірність переходу у форму I при нагріванні.

Отримані результати мають вагоме значення для фармацевтичної розробки, адже вибір поліморфної форми безпосередньо впливає на стабільність, розчинність і біодоступність лікарського засобу. Форма I є доцільною для створення твердих форм з подовженим терміном зберігання, тоді як форма II — перспективна для розробки препаратів з покращеною швидкістю дії за умови забезпечення стабільних умов зберігання.

У результаті проведеного дослідження проаналізовано можливість використання методу диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) для аналізу розчинності поліморфних форм рифампіцину з метою оцінки їх впливу на якість та ефективність лікарського препарату. В ході роботи було виявлено, що рифампіцин може існувати у кількох кристалічних формах кожна з яких характеризується своїми термічними, фізико-хімічними та розчинними властивостями.

Застосування диференціально скануючої калориметрії дозволило точно визначити наявність і природу цих поліморфів, а також встановити їх

характерні термічні параметри, зокрема температуру плавлення, теплові ефекти фазових переходів, що є критично важливим для подальшої оцінки їх стабільності та потенційної деградації під впливом зовнішніх факторів. Ці дані стали основою для аналізу здатності кожної форми до розчинення, що має вплив на біодоступність діючої речовини.

Підтверджено, що між структурною формою рифампіцину та його розчинністю існує чіткий взаємозв'язок, а отже залежність терапевтичної ефективності від кристалічної модифікації. Таким чином, дослідження поліморфізму набуває особливої актуальності у контексті виробництва стабільних та ефективних лікарських засобів. Метод ДСК виявився надзвичайно інформативним і точним інструментом, здатним виявляти навіть мінімальні зміни у структурі речовини, що робить його незамінним у процесі фармацевтичного контролю якості.

Отримані результати мають наукову та практичну цінність. Вони можуть бути використані у фармацевтичному виробництві для раціонального вибору найбільш доцільної поліморфної форми діючої речовини, що має кращі показники розчинення, стабільності та біодоступності. Зокрема, поліморфна форма I рифампіцину демонструє вищу термічну стабільність і краще підходить для створення твердих лікарських форм із подовженим терміном зберігання. Натомість форма II, хоча й менш стабільна при зберіганні, має кращу розчинність, що забезпечує вищу біодоступність діючої речовини. Таким чином, можливе як покращення терапевтичної ефективності рифампіцину, так і зниження необхідної дози для досягнення бажаного фармакологічного ефекту шляхом вибору оптимальної поліморфної форми.

Загалом, результати проведеної роботи доводять, що впровадження методів дослідження поліморфізму, зокрема диференціальної скануючої калориметрії, є важливим кроком до підвищення стандартів якості лікарських препаратів. Це сприяє покращенню технологічних процесів, підвищенню безпеки фармакотерапії та забезпеченню ефективності лікарських засобів, що мають ключове значення для здоров'я населення.

ВИСНОВКИ

1. В результаті проведеного дослідження проаналізовано можливість використання методу диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) для аналізу розчинності поліморфних форм рифампіцину з метою оцінки їх впливу на якість та ефективність лікарського препарату.
2. В ході роботи було виявлено, що рифампіцин може існувати у кількох кристалічних формах кожна з яких характеризується своїми термічними, фізико-хімічними та розчинними властивостями.
3. Встановлено, що поліморфна форма I рифампіцину демонструє вищу термічну стабільність і краще підходить для створення твердих лікарських форм із подовженим терміном зберігання. Натомість форма II, хоча й менш стабільна при зберіганні, має кращу розчинність, що забезпечує вищу біодоступність діючої речовини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bhoi N.S., Ola M., Bhaskar R., Sathe N.S., Kute V.G., Patil R.S. Rifampicin: Anti Tubercular Drug – An Overview // *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 6(3). – P. 5943–5949. <http://www.iajps.com/wp-content/uploads/2019/03/08-IAJPS-2019-06-03.pdf>
2. Byrn S., Pfeiffer R., Ganey J., Gensler R., Fakes M. Pharmaceutical solids: A strategic approach to regulatory considerations // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2016. – Vol. 100. – P. 3–12. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X1530003X>.
3. Creative Biolabs. Purity Determination by DSC. <https://www.creative-biolabs.com/drug-discovery/therapeutics/purity-determination-by-dsc.htm>
4. Giron D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2002. – Vol. 68(2). – P. 335–357.
5. **Hilfiker R. (Ed.).** *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. – Weinheim: Wiley-VCH, 2006. – 432 p.
6. Liebenberg W., Tiedt R.L., Lotter A.P., De Villiers M.M. Characterization of the solubility and dissolution properties of several new rifampicin polymorphs, solvates, and hydrates // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 2001. – Vol. 27(10). – P. 1017–1029. <https://www.researchgate.net/publication/11563587>
7. Martins T.E.A., Pinto J.A.O., Scarpa M.V., Cerize N.N.P. Thermal behavior and decomposition kinetics of rifampicin polymorphs under isothermal and non-isothermal conditions // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. <https://www.scielo.br/j/bjps/a/CX7CbKsZdzqXkk5SCxL7mgn/?lang=en>
8. Otsuka M., Matsuda Y., Kaneniwa N. Effect of crystal forms on the physicochemical properties of rifampicin // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*.

- 1983. – Vol. 31(9): 3144–3153.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15158898/>
9. PerkinElmer. Practical Purity Determination by DSC.
https://resources.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/app_practical_purity_determination_by_dsc_011667_01.pdf
10. Sirgel F.A., Warren R.M., Böttger E.C., Klopper M., Victor T.C., van Helden P.D., et al. The Rationale for Using Rifabutin in the Treatment of MDR and XDR Tuberculosis Outbreaks // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2015; 59(12): 7857–7863.
<https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.02600-15>
11. Solubility and Dissolution Properties of Generic Rifampicin Raw Materials.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10769781/>
12. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – URL: <http://sphu.org/viddil-dfu>.
13. Thermal analysis of pharmaceuticals / за ред. D.Q.M. Craig, M.J. Reading. – Boca Raton : CRC Press, Taylor & Francis Group, 2007. – 384 с.
14. Thermal behavior and decomposition kinetics of rifampicin polymorphs under isothermal and non-isothermal conditions.
<https://www.revistas.usp.br/bjps/article/view/10788>
15. Thermal behavior and decomposition kinetics of rifampicin polymorphs under isothermal and non-isothermal conditions.
<https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/lo62Dbn4/>
16. Yu L.X., Reutzel-Edens S.M., Mitchell C.A. Applications of polymorph characterization in drug development // *Advanced Drug Delivery*

Reviews. – 2004. – Vol. 56, No. 3. – P. 349–369. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X03002217>

17. Zhou D., Zhang G.G.Z., Law D., Grant D.J.W. Thermodynamics, molecular modeling, and spectroscopic studies of polymorphs of sulfamerazine // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2002. – Vol. 91(8). – P. 1863–1870.

18. Фармацевтична енциклопедія / За ред. А.М. Горячука. – Київ: Моріон, 2010. – URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua>.

19. Florence A.J., Leech C.K., Johnston A., Shankland N., Steele G. Characterization of a new polymorph of rifampicin // *Crystal Growth & Design*. – 2003. – Vol. 3, No. 6. – P. 947–952. – URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cg0340502>

20. Panchagnula, R., Sundaramurthy, P., & Agrawal, S. (2001). Solid-state characterization of rifampicin samples and its biopharmaceutic relevance. *International Journal of Pharmaceutics*, 224(1–2), 49–62. Доступно за посиланням: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11576764/>

21. Aaltonen J., Allesø M., Mirza S., Koradia V., Gordon K.C., Rantanen J. Solid form screening — A review // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2009. – Vol. 71, No. 1. – P. 23–37. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641108002919>

22. Alves R.M., Scarpa M.V., Serra C.H.R. Thermal behavior and decomposition kinetics of rifampicin polymorphs under isothermal and non-isothermal conditions // *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences)*. – 2010. – Vol. 46, No. 2. – P. 343–351. – Available from: <https://www.researchgate.net/publication/236157963>

23. Song, M., Han, H., Lee, K., Kim, H., Choi, M. K., Kim, D. D. Solid-state characterization and bioavailability of rifampicin polymorphs prepared by supercritical anti-solvent process // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 594. – Article 120167. – PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050403/>.

24. Panchagnula, R., Agrawal, S., & Varma, M. V. S. Relative bioavailability of rifampicin in a three-drug fixed-dose combination formulation: effect of food. // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2004. – Vol. 60, No. 10. – P. 713–720. – DOI: 10.1007/s00228-004-0843-x. – Available from: <https://www.researchgate.net/publication/47395016>

25. Use of DSC in Pharmaceuticals Drug Characterisation [Електронний ресурс] // *Veeprho*. – Режим доступу: <https://veeprho.com/use-of-dsc-in-pharmaceuticals-drug-characterisation/> – Дата звернення: 6 травня 2025 р.





**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВИЗНАЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ
ПОЛІМОРФНИХ ФОРМ РИФАМПІЦИНУ МЕТОДОМ
ДИФЕРЕНЦІАЛЬНО СКАНУЮЧОЇ КАЛОРИМЕТРІЇ**

Філімонова Маргарита Сергіївна,
студент

Привалко Елеонора Геннадіївна,
кандидат хімічних наук, доцент

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна

Вступ. Розчинність лікарських засобів є ключовим параметром, який впливає на їх біодоступність, стабільність та ефективність, тому дослідження поліморфних форм рифампіцину, що відрізняються термічними та розчинними властивостями, методом ДСК є важливим кроком для підвищення якості фармацевтичної продукції.

Ціль роботи. Дослідити термічну поведінку поліморфних форм рифампіцину методом диференціально-скануючої калориметрії з метою оцінки їх розчинності та визначення найбільш придатної форми для використання у фармацевтичних препаратах.

Матеріали та методи. У дослідженні використано метод диференціально-скануючої калориметрії для реєстрації термічних ефектів, що супроводжують фазові переходи у поліморфних формах I та II рифампіцину. Це дозволило оцінити їхню термічну стабільність, особливості структури та можливі зміни при нагріванні. Крім того, метод ДСК застосовано для ідентифікації кристалічних форм і порівняння їхньої розчинності, що є важливим для розуміння впливу поліморфізму на ефективність лікарського препарату.

Результати та обговорення. У цьому дослідженні за допомогою методу диференціально-скануючої калориметрії проаналізовано дві поліморфні форми рифампіцину – форму I та форму II. За результатами DSC-кривих (рис. 1) встановлено, що форма I демонструє лише дві теплові події: початок

термічного розкладу приблизно при 245 °С та основний екзотермічний пік при 268,6 °С. Це свідчить про її високу термічну стабільність і стійку кристалічну структуру. У свою чергу, форма II показала чотири теплові події: ендотермічне плавлення (193,9 °С), екзотермічну перекристалізацію у форму I (209,4 °С), а також подальші екзотермічні ефекти з максимумом на 257,6 °С. Така термічна поведінка вказує на меншу стабільність, але водночас – на потенційно вищу розчинність форми II. Перехід форми II у форму I при нагріванні підтверджує її метастабільну природу, тобто схильність до змін структури під впливом температури.

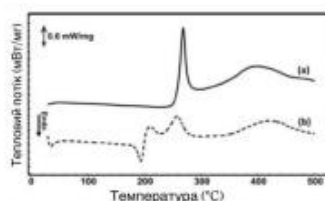


Рис. 1. Криві DSC, отримані для зразків рифампіцину:

(а) поліморф I та (б) поліморф II.

Висновки. У ході дослідження методом диференціально-скануючої калориметрії (DSC) було проаналізовано термічні властивості двох поліморфних форм рифампіцину – I та II. Встановлено, що форма I є більш термічно стабільною та характеризується чітко вираженим піком розкладу. Натомість форма II демонструє нижчу стабільність, однак має кращу розчинність, що потенційно забезпечує вищу біодоступність препарату. Водночас, ця форма є метастабільною і при нагріванні може переходити у форму I, тому вимагає ретельного контролю умов зберігання. Метод DSC підтвердив свою ефективність як інструмент для дослідження поліморфізму та може бути корисним у фармацевтичній розробці. Отримані результати сприяють покращенню ефективності та безпеки лікарських засобів на основі рифампіцину.

SUMMARY

Filimonova Margarita

Topic: Comparative analysis of the solubility determination of polymorphic forms of rifampicin by differential scanning calorimetry

Department of analytical, physical and colloid chemistry

Scientific supervisor: Eleonora Privalko

Introduction. The solubility of drugs is a key parameter that affects their bioavailability, stability, and efficacy, therefore, the study of polymorphic forms of rifampicin, which differ in thermal and solubility properties, by DSC is an important step in improving the quality of pharmaceutical products.

Objective: To investigate the thermal behavior of polymorphic forms of rifampicin using differential scanning calorimetry in order to assess their solubility and determine the most suitable form for use in pharmaceutical preparations.

Results and Discussion. In this study, two polymorphic forms of rifampicin, form I and form II, were analyzed using differential scanning calorimetry. The results of the DSC curves showed that form I exhibits only two thermal events: the onset of thermal decomposition at approximately 245°C and the main exothermic peak at 268.6°C. This indicates its high thermal stability and stable crystalline structure. In turn, form II showed four thermal events: endothermic melting (193.9°C), exothermic recrystallization to form I (209.4°C), and further exothermic effects with a maximum at 257.6°C. This thermal behavior indicates a lower stability, but at the same time, a potentially higher solubility of form II. The transition of form II to form I upon heating confirms its metastable nature, i.e., a tendency to change structure under the influence of temperature.

Conclusions. In the course of the study, the thermal properties of two polymorphic forms of rifampicin — I and II — were analyzed by differential scanning calorimetry

(DSC). It was found that form I is more thermally stable and is characterized by a clearly pronounced decomposition peak. In contrast, form II demonstrates lower stability, but has better solubility, which potentially provides higher bioavailability of the drug. At the same time, this form is metastable and can convert to form I upon heating, therefore, it requires careful control of storage conditions. The DSC method has confirmed its effectiveness as a tool for studying polymorphism and can be useful in pharmaceutical development. The obtained results contribute to improving the efficacy and safety of rifampicin-based drugs.