

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Одним из самых значимых факторов, определяющих активность лекарственных веществ, является полиморфизм. Полиморфные изменения могут явиться причиной быстрой инактивации лекарственных веществ, а также смены физических показателей готовых лекарственных средств и химической несовместимости ингредиентов в лекарственной форме.

В качестве объекта исследования были выбраны препараты, которые содержат сульфаниламид в качестве активного вещества. Количественное определение сульфаниламида проводили методом нитритометрии [1]. Процесс протекает по схеме:

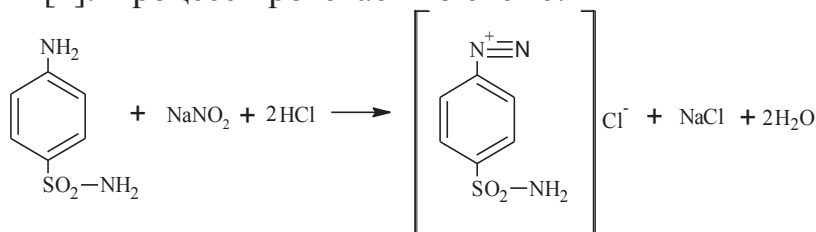


Таблица 1 – Результаты количественного определения стрептоцида

Методы исследования	Объекты исследования							
	Стрептоцид ООО «Люми»		Стрептоцид ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»		Стрептоцид ЗАО «ФП Мелиген»		Стрептоцид растворимый АО «Нижфарм»	
	$m_{\text{теор}}$, Г	$m_{\text{пр}}$, Г	$m_{\text{теор}}$, Г	$m_{\text{пр}}$, Г	$m_{\text{теор}}$, Г	$m_{\text{пр}}$, Г	$m_{\text{теор}}$, Г	$m_{\text{пр}}$, Г
Нитритометрия	0,250	0,246 $\pm 0,004$	0,250	0,246 $\pm 0,004$	0,250	0,244 $\pm 0,004$	0,250	0,248 $\pm 0,006$

Количество активного вещества в порошке получено из расчета, что на 1 мл 0,095 н раствора NaNO_2 приходится 16,359 мг сульфаниламида. Количество активного вещества в линименте получено из расчета, что на 1 мл 0,095 н раствора NaNO_2 приходится

27,36 мг сульфаниламида натрия. Фальсифицированных препаратов среди исследуемых образцов не обнаружено.

Для исследования полиморфизма сульфаниламида применялась ИК-спектроскопия. ИК-спектроскопический анализ проводился на спектрофотометре ALPHA (Bruker) в области 400-4000 см^{-1} . Путем сравнения полученных ИК-спектров с ИК-спектром стандартного образца был произведено соотнесение полос поглощения функциональных групп.

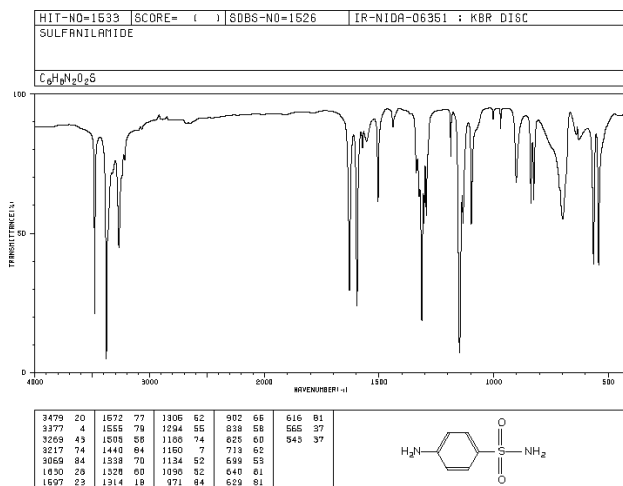


Рис. 1: Стандартный ИК-спектр сульфаниламида

В полученных ИК-спектрах можно выделить характеристические полосы поглощения: валентные колебания $-\text{NH}_2$ амидной группы $3500\text{-}3100 \text{ см}^{-1}$ и деформационные колебания $1630\text{-}1510 \text{ см}^{-1}$; валентные колебания $-\text{Ar-NH}_2$ аминогруппы $1340\text{-}1250 \text{ см}^{-1}$ и деформационные колебания $900\text{-}650 \text{ см}^{-1}$; ассиметричные и симметричные валентные колебания $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ сульфамидной группы $1370\text{-}1300 \text{ см}^{-1}$, $1180\text{-}1140 \text{ см}^{-1}$; валентные колебания ароматического кольца $3080\text{-}3030 \text{ см}^{-1}$, $1525\text{-}1475 \text{ см}^{-1}$ и деформационные колебания $1225\text{-}1175 \text{ см}^{-1}$, $1125\text{-}1090 \text{ см}^{-1}$, $860\text{-}800 \text{ см}^{-1}$ [2].

Смещение полос поглощения наблюдались в деформационных колебаниях амидной группы на 23 единицы в сторону больших волновых чисел, деформационных колебаниях аминогруппы 9-8 единиц в сторону меньших и в валентных колебаниях сульфамидной группы на 13 единиц в сторону меньших.

Были получены кристаллы лекарственных веществ различных модификаций и форм в результате перекристаллизации сульфаниламида из воды и этилового спирта. Готовили растворы сульфаниламида в указанных растворителях вблизи их температуры

кипения (60–100°C), так как вблизи точки кипения раствора растворимость вещества резко повышается, что увеличивает выход продукта кристаллизации, и затем быстро охлаждали растворы до температуры 20°C. Для растворения при нагревании 1 г стрептоцида в воде необходимо 170 мл растворителя, в спирте – 35 мл [3].

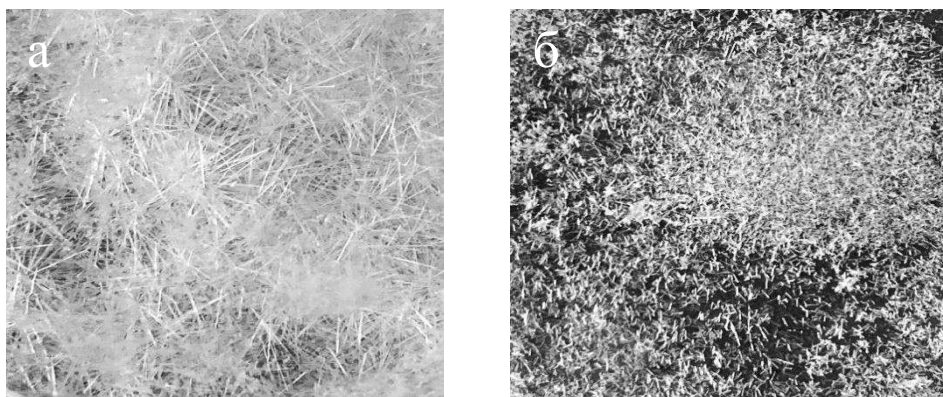


Рис 2. Полиморфные модификации сульфаниламида: ромбическая (а), моноклинная (б).

Кристаллы сульфаниламида, полученные при охлаждении его горячего водного раствора, представляют собой ромбическую α -форму. При этом кристаллы субстанции имеют форму игл или тонких пластин, которые также можно принять за игольчатые. Кристаллы, полученные при охлаждении горячего раствора в этаноле, представляют собой моноклинную β -форму. При этом кристаллы субстанции имеют форму призм или пластин.

Полученные полиморфные модификации анализировали ИК-спектроскопией. Наблюдалось смещение в валентных колебаниях амидной группы на 7-11 единиц, в деформационных колебаниях амидной группы на 23-25 единицы в сторону больших волновых чисел, деформационных колебаниях аминогруппы 4-27 единиц в сторону меньших и в валентных колебаниях сульфамидной группы на 8-13 единиц в сторону меньших.

В результате измельчения и перетирания в агатовой ступке с КВт, перекристаллизации и сушки наблюдались полиморфные переходы сульфаниламида. Полиморфные формы различаются площадью поверхности, растворимостью в воде, прессуемостью, а также терапевтическими свойствами.

Различия кристаллов (α) и (β) определяются различным типом кристаллической упаковки. Плотная упаковка кристалла (β) обусловлена развитой трехмерной системой водородных связей, в образовании которых участвуют три из четырех связей N-H. В

структуре (α) тип упаковки и межмолекулярные контакты N. . .O определяет слоевую упаковку молекул в кристалле.

В результате чего полиморфизм фармацевтических субстанций, как фазовая неоднородность, обуславливает их термодинамическую нестабильность, следовательно, изменение их химического потенциала. Это приводит к тому, что биологическая доступность лекарственного препарата изменяется, что может привести к разной степени выраженности терапевтического эффекта.

Полиморфные формы стрептоцида α и β модификации имеют различные фармакокинетические показатели, что необходимо учитывать в технологии производства сульфаниламидных препаратов в плане сохранения стабильности исходной кристаллической структуры субстанции [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров, А.Ю. Анализ лекарственных веществ, производных амидов бензолсульфокислоты / А.Ю. Петров, А.В. Зырянов В.А. // Учебно-методическое пособие для фармацевтической химии. – 2015 г. – 159 с.

2. Казицына Л.А. Применение ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицына, Н.Б. Куплетская // Учебное пособие для вузов. – 1971 г. – 264 с.

3. Василькин Д.А. Фармакотерапевтическая эффективность лекарственных веществ во взаимосвязи с их полиморфизмом как фармацевтическим фактором / Д.А. Василькин, Л.А. Поцелуева // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2010 г. – Сер.11, вып. 1. – С. 166-174.

4. Селезнев Н.Г. Биофармацевтические аспекты полиморфизма сульфаниламида в лекарственных формах / Н.Г. Селезнев, Н.Б. Леонидов // Наука молодых. – 2016 г. – С. 89-93.