

ИК-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ПРЕПАРАТОВ СТРЕПТОЦИД И ИНДОМЕТАЦИН

К.С. Шачнева, Н.В. Баранова, М.А. Феофанова

Тверской государственной университет, г. Тверь

Проведено ИК-спектроскопическое определение стрептоцида и индометацина в исследуемых образцах и исследование их полиморфных модификаций. Получены полиморфные модификаций сульфаниламида из воды и этилового спирта. Получены ИК-спектры стрептоцида α -ромбической и β -моноклинной модификаций, γ -модификации индометацина. Подтверждено влияние перекристаллизации и таблетирования с бромидом калия на полиморфные превращения.

Ключевые слова: сульфаниламид, стрептоцид, индометацин, ИК-спектроскопия, полиморфизм, аморфизм.

Контроль качества лекарственных препаратов – одна из главных проблем современного здравоохранения России. Несоответствие заявленной и фактической дозировки активного вещества в выпускаемых формах, а также фальсифицированные препараты могут повлечь за собой серьёзные осложнения при лечении различных болезней [1].

В настоящей работе проведено исследование подлинности лекарственных препаратов: стрептоцид (ЗАО «ФП Мелиген»), стрептоцид растворимый (АО «Нижфарм») и индометацин (ООО «Озон»), индометацин (ПАО «Биосинтез»).

Субстанция сульфаниламида представляет собой белый мелкокристаллический порошок хорошо растворимый в кипящей воде, растворах едких щелочей и соляной кислоте, ацетоне, трудно растворим в спирте, мало растворим в холодной воде, практически не растворим в эфире и хлороформе; без запаха и слабогорький на вкус. Стрептоцид обладает антибактериальным действием [2].

Субстанция индометацина представляет собой белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде (0,937 мг/л при 25 °С), умеренно растворим в спирте, растворим в эфире, ацетоне и касторовом масле. Индометацин обладает противовоспалительным действием [3].

ИК-спектроскопический анализ широко используется для количественного и качественного анализа лекарственных препаратов. По характеристическим полосам группы атомов можно судить о наличии той или иной функциональной группы в соединении. ИК-спектроскопия позволяет отслеживать изменения в кристаллической структуре, то есть

образование различных полиморфных форм. Это очень важно, так как полиморфные формы имеют разные физико-химические свойства (растворимость, размер и форму кристаллов, реакционную способность, гигроскопичность, термическую стабильность и т. д.), могут иметь разную биодоступность и влиять на стабильность лекарственной формы (например, твердость таблеток, сыпучесть порошковых смесей или гранул).

Были получены ИК-спектры стрептоцида и индометацина в области 400-4000 cm^{-1} . ИК-спектроскопический анализ проводился на ИК-Фурье спектрометре фирмы Bruker.

Путем сравнения полученных ИК-спектров с ИК-спектром стандартного образца (рис. 1-2) было произведено соотнесение полос поглощения функциональных групп.

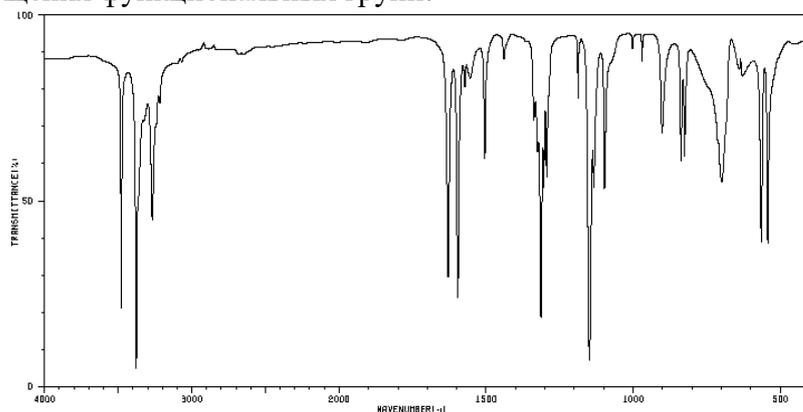


Рис. 1. ИК-спектр стандартного образца сульфаниламида α -ромбической модификации [4]

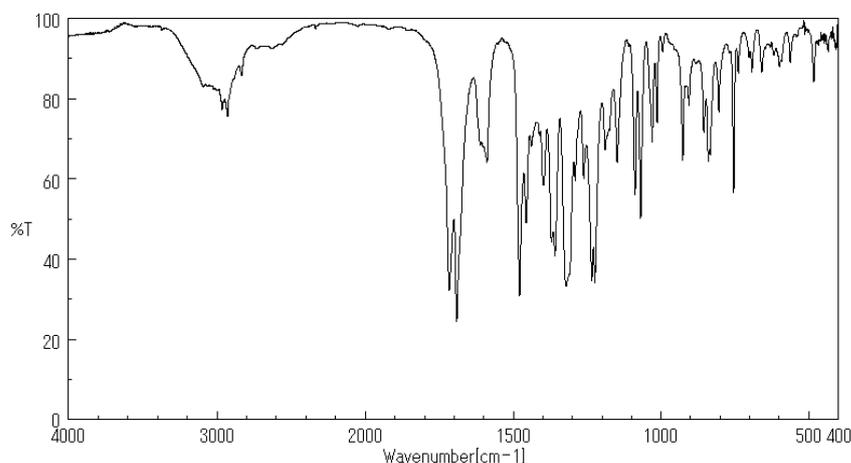


Рис. 2. ИК-спектр стандартного образца индометацина γ -модификации [4]

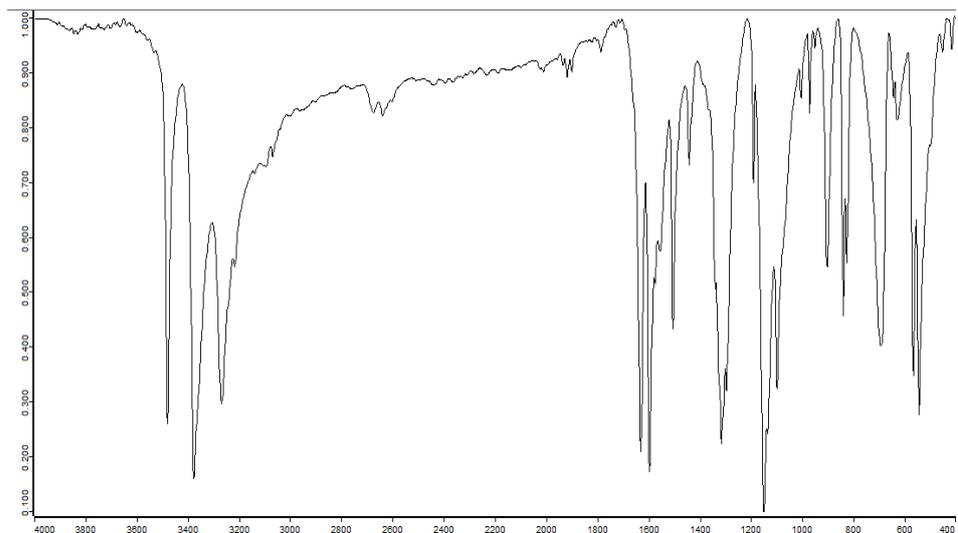


Рис. 3. ИК-спектр стрептомида ЗАО «ФП Мелиген»

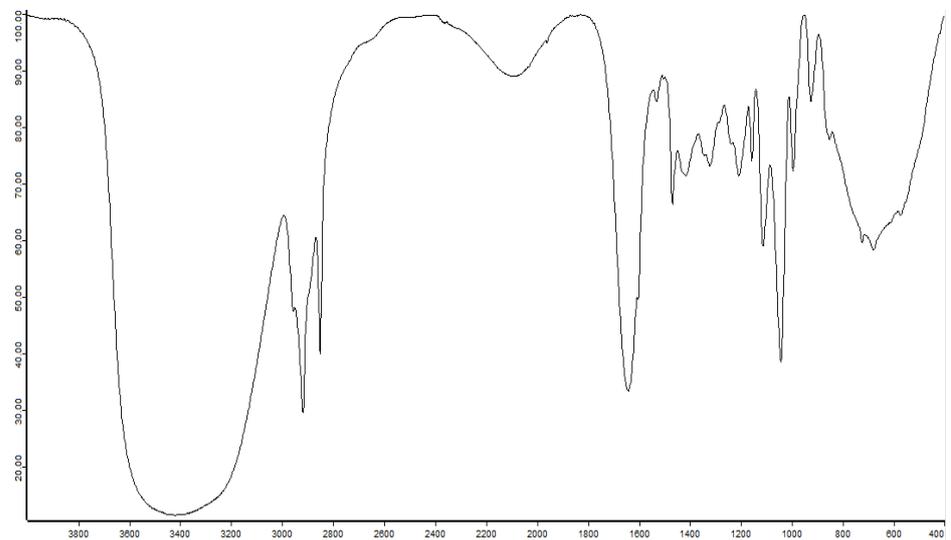


Рис. 4. ИК-спектр стрептомида растворимого АО «Нижфарм»

В полученных ИК-спектрах стрептомида можно выделить характеристические полосы поглощения: $-\text{NH}_2$ амидной группы, $-\text{Ar}-\text{NH}_2$ аминогруппы, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ сульфамидной группы, Ar - ароматического кольца (табл. 1).

Таблица 1

Характеристические полосы поглощения стрептоцида

Функциональные группы	Положение полосы поглощения, см ⁻¹				
	Виды колебаний	Теоретические значения [4]	Эталонный спектр стрептоцида	Стрептоцид ЗАО «ФП Мелиген»	Стрептоцид растворимый АО «Нижфарм»
-NH ₂ амид	v	3500-3300	3479, 3377	3478, 3375	3418
	δ	1690-1630, 1620-1590	1630, 1597	1629, 1595	1641, 1599
-Ar-NH ₂	v	3500-3300, 1360-1000	3479, 1294	3478, 1294	3418, 1294
	δ	1650-1500 900-650	1597 699	1595, 690	1599, 677
-SO ₂ NH ₂	v	1370-1300	1314	1313	1317
		1180-1140, 1060-1040	1150, 971	1147, 969	1157, 992
Ar- кольцо	v	3080-3030	3069	3068	2918
		1525-1475	1505	1503	
	δ	1225-1175	1188	1188	1206
		1125-1090	1098	1096	1040
		860-800	838	837	848

Смещения полос поглощения в деформационных и валентных колебаниях не наблюдались. Из-за вспомогательных веществ в составе стрептоцида растворимого АО «Нижфарм» таких, как глицерол, эмульгатор №1 (смесь натриевых солей сернокислых эфиров высокомолекулярных спиртов и свободных жирных спиртов), вода очищенная, вследствие чего в ИК-спектре наблюдалось наложение и образование новых полос поглощения, мешающие идентификации.

Известно [5], что стрептоцид существует в двух полиморфных модификация: α-ромбическая и β-моноклинная формы. 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 соответствуют наличию водородных связей, но их тип определяет слоевую упаковку молекул в кристалле.

Были получены кристаллы лекарственных веществ различных модификаций и форм в результате перекристаллизации стрептоцида из воды и этилового спирта. Готовили растворы стрептоцида 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.

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. Полиморфные формы различались площадью поверхности, растворимостью в воде, прессуемостью. Полученные полиморфные модификации исследовали с помощью ИК-спектроскопии [6].

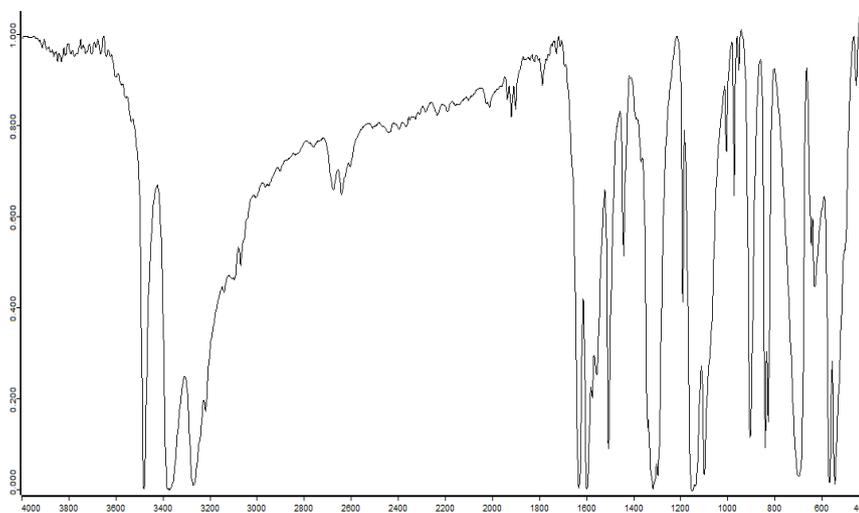


Рис. 5. ИК-спектр стрептоцида, перекристаллизованного из воды

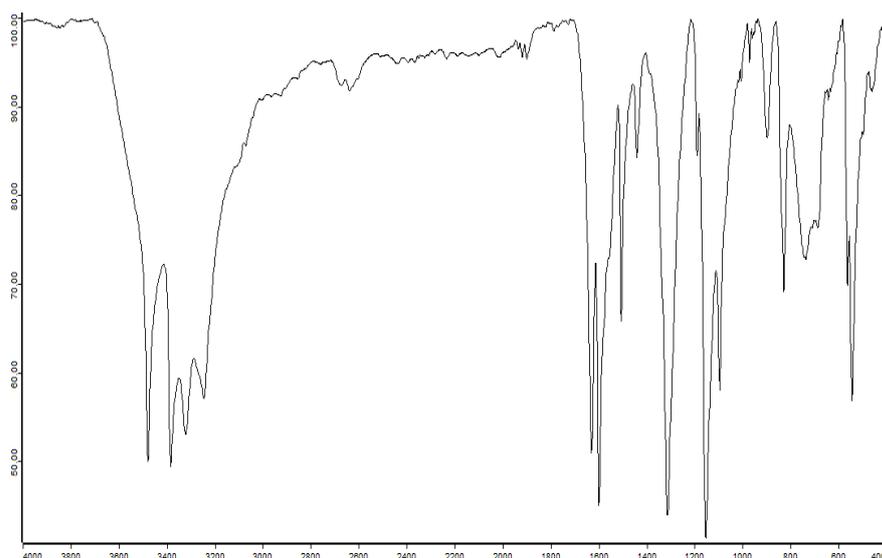


Рис. 6. ИК-спектр стрептомицина, перекристаллизованного из этилового спирта

В полученных ИК-спектрах сульфаниламида, полученного перекристаллизацией из воды, наблюдалось изменение в области 1000-3000 cm^{-1} , в результате влияния водородных связей воды, не влияющее на основные полосы поглощения сульфаниламида.

В полученных ИК-спектрах сульфаниламида, полученного перекристаллизацией из спирта, наблюдалось смещение в деформационных колебаниях аминогруппы и в валентных колебаниях сульфамидной группы. δ -Ar-NH₂ 737 cm^{-1} ; ν -SO₂NH₂ 955 cm^{-1} .

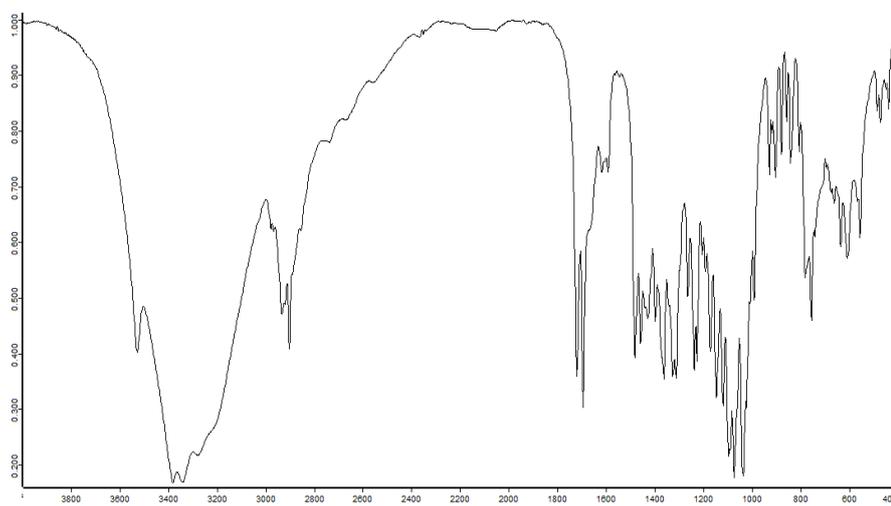
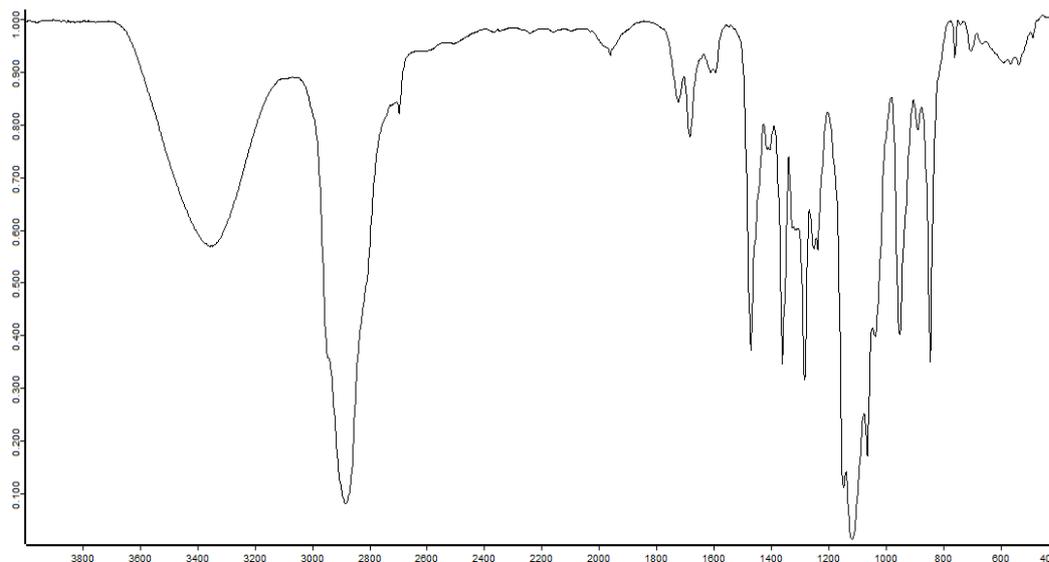


Рис. 7. ИК-спектр индометацина ООО «Озон»



Р и с . 8. ИК-спектр индометацина ПАО «Биосинтез»

Известно [7], что субстанция индометацина существует в нескольких кристаллических модификациях и аморфном состоянии, из которых при нормальных условиях стабильной является γ -форма. Посредством водородных связей образуются циклические димеры индометацина.

Механическое воздействие может приводить к полиморфизму и аморфизации вещества. Переход в аморфное состояние частично сопровождается изменением межмолекулярных связей, что приводит к заметным смещениям в колебательных спектрах. Перетирание вещества с бромидом калия может повлиять на кристаллическую структуру и привести к аморфизации.

В полученных ИК-спектрах индометацина можно выделить характеристические полосы поглощения: $-\text{CH}_3$ метильной группы, CH_2 -метиленовой группы, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-Cl}$ хлорбензоильной группы, Ar -ароматического кольца, индолильной группы, $-\text{R-O-R}'$ - оксигруппы, $-\text{COOH}$ карбоксильной группы, $>\text{C=O}$ карбонильной группы (табл. 2).

Таблица 2

Характеристические полосы поглощения индометацина

Функциональные группы	Положение полосы поглощения, см ⁻¹				
	Виды колебаний	Теоретические значения [3]	Эталонный спектр индометацина*	Индометацин ООО «Озон»	Индометацин ПАО «Биосинтез»
-CH ₃ ; -CH ₂ -	ν	2975-2950; 2885-2860	2965; 2880	2932; 2880	2882
	δ	1480-1300; 750-720	1479, 1456,1359, 754	1479, 1456, 1360, 753	1468, 1359, 756
C ₆ H ₅ -Cl	δ	750-700	754	753	756
Аг-кольцо	ν (C-H)	3080-3030	3090	3090	
	ν (C-C)	1625-1575; 1525-1475; 1465-1440;	1590; 1479; 1456	1590; 1479; 1456	1592, 1468, 1468
	δ (C-H)	1225-1175; 1125-1090; 1070-1000; 860-800	1224; 1088; 1068, 1029 840	1224; 1093; 1070,1033 839	1234; 1114; 1062, 1034 843
Индолил-R	ν	1565-1500	1479	1479	1468
-R-O-R'-	ν	1270-1230; 1075-1020	1224; 1068, 1029	1224; 1070, 1033	1235; 1062, 1035
-COOH	ν (C=O) (димер)	1715-1680	1717, 1692	1718, 1692	1720, 1684
	ν (C-O)	3300-2500	2965, 2927	2932, 2901	2882
	ν (O-H)	3550-3450	3381	3380	3356
	δ (O-H)	1420-1100	1359, 1322, 1224	1360, 1323, 1224	1359, 1280, 1235
>C=O	ν	2850, 1900-1580	2850, 1692	2901, 1692	2882, 1684

Смещения полос поглощения наблюдались в валентных колебаниях карбоксильной и карбонильной группах. ν -COOH 2932 см^{-1} , 2901 см^{-1} ; ν >C=O 2901 см^{-1} .

Изменения в ИК-спектре индометацина, полученного перетиранием с бромидом калия, в циклических димерах индометацина указывают на ослабление водородных связей и образование новых, менее прочных, в следствие чего появляется высокочастотный сдвиг полос поглощения карбоксильной и карбонильной групп.

Выводы

1. Получены ИК-спектры стрептоцида, индометацина различных производителей.
2. Получены полиморфные модификации α - и β -сульфаниламида методом перекристаллизации.
3. Исследован полиморфизм стрептоцида и индометацина методом ИК-спектроскопии.
4. Фальсифицированных препаратов среди исследуемых образцов (стрептоцид ЗАО «ФП Мелиген», стрептоцид растворимого АО «Нижфарм», индометацин ООО «Озон», индометацин ПАО «Биосинтез») не обнаружено.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1-3. М.; 2015.
2. Петров А.Ю. Анализ лекарственных веществ, производных амидов бензолсульфокислоты УГМУ, 2015. 159 с.
3. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия М: ПАМН, 2004. 662 с.
4. Spectral Database for Organic Compounds, SDBS, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) Japan: 2018
5. Trontelj Zvonko, Luznik Janko and etc. Polymorphism in Sulfanilamide: ^{14}N Nuclear Quadrupole Resonance Study. // Journal of Pharmaceutical Sciences. Elsevier, 2019. V. 108. P. 2865-2870.
6. Василькин Д.А., Поцелуева Л.А. и др. Фармакотерапевтическая эффективность лекарственных веществ во взаимосвязи с их полиморфизмом как фармацевтическим фактором. // Журнал Вестник СПГУ, 2010. Сер. 11. Вып.1. С. 166-174.
7. Федотов А.П. и др. О влиянии таблетирования с бромидом калия на инфракрасные спектры поглощения индометацина. // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т.43. №1. С. 50-52.

Об авторах:

ШАЧНЕВА Кристина Сергеевна – студентка 2 курса магистратуры химико-технологического факультета Тверского государственного университета (170002, г. Тверь, Садовый переулок, 35); e-mail: kristiana.shachneva.98@gmail.com

БАРАНОВА Надежда Владимировна – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической и аналитической химии, зам. декана по учебной работе химико-технологического факультета Тверского государственного университета (170002, г. Тверь, Садовый переулок, 35); e-mail: nbaranova78@mail.ru

ФЕОФАНОВА Мариана Александровна – кандидат химических наук, доцент, декан химико-технологического факультета Тверского государственного университета (170002, г. Тверь, Садовый переулок, 35); e-mail: m000371@mail.ru.

IR-SPECTROSCOPIC STUDY OF THE POLYMORPHISM OF STREPTOCID AND INDOMETACIN DRUGS

K.S. Shachneva, N.V. Baranova, M.A. Feofanova

Tver State University, Tver

An IR spectroscopic determination of streptocide and indomethacin in the studied samples and a study of their polymorphic modifications were carried out. Polymorphic modifications of sulfanilamide were obtained from various solvents such as water and ethyl alcohol. IR-spectra of streptocide of α -rhombohedral and β -monoclinic modifications, γ -modification of indomethacin were obtained. The effect of recrystallization and tableting with potassium bromide on polymorphic transformations was confirmed.

Keywords: *sulfanilamide, streptocide, indomethacin, IR-spectroscopy, polymorphism, amorphism.*