

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Селезнев Н.Г., Леонидов Н.Б., 2016  
УДК 615.281.07  
DOI:10.23888/НМЖ2016489-93

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛИМОРФИЗМА  
СУЛЬФАНИЛАМИДА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ**

Н.Г. СЕЛЕЗЕНЕВ, Н.Б. ЛЕОНИДОВ

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,  
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

**Проведено биофармацевтическое исследование по показателям биодоступности двух полиморфных форм стрептоцида ( $\alpha$ - и  $\gamma$ -формы) из лекарственных форм – суппозиторий и порошка в опытах *in vivo*. Результаты исследований показали, что изучаемые полиморфные модификации стрептоцида в обеих формах имеют отличающиеся фармакокинетические показатели по времени достижения максимальной концентрации в крови кроликов, ее величины, интенсивности метаболизма, что необходимо учитывать при разработке технологии получения новых лекарственных препаратов сульфаниламида.**

*Ключевые слова:* полиморфизм, сульфаниламид, лекарственная форма, биологическая доступность.

**BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF POLYMORPHISM DOSAGE FORMS**

N.G. SELEZENEV, N.B. LEONIDOV

Ryazan State Medical University, 9 Vysokovoltnaya st., 390026 Ryazan, Russia

**Held biopharmaceutical study on indicators for the bioavailability of the two polymorphic forms of streptocid ( $\alpha$  – and  $\gamma$  – forms) of dosage forms – suppositories and powder in experiments *in vivo*. The results showed that the studied polymorphs of soap in both forms have different pharmacokinetic indices at the time of maximum concentration in the blood of rabbits, its size, intensity of metabolism that must be considered when developing technologies for new drugs of the sulfanilamide.**

*Keywords:* polymorphism, sulfanilamide, dosage form, bioavailability.

Создание высокоэффективных лекарственных средств на основе поиска новых биологически активных вещества модификаций наиболее социально значимых лекарственных препаратов является одной

из ключевых теоретических и практических задач современной фармации и фармакологии [1, 2].

В области лекарствоведения получило развитие новое, нетрадиционное на-

правление поиска эффективных лекарственных средств, основанное на явлении их полиморфизма [3, 4]. Полиморфизм, как способность одного и того же лекарственного вещества существовать в виде различных кристаллических модификаций, при сохранении одного и того же химического строения, определяет вариативность его физических, химических свойств, а так же биологической активности. Таким образом, он является физическим биофармацевтическим фактором и одним из факторов феномена биологической неэквивалентности лекарственных препаратов [5, 6].

#### **Цель исследования**

Целью работы являлось изучение биофармацевтического аспекта полиморфных модификаций сульфаниламида в плане оценки их биодоступности из двух лекарственных форм в опытах *in vivo*.

#### **Материалы и методы**

В работе использовались субстанция сульфаниламида – стрептоцид белый (далее стрептоцид) фармакопейной квалификации, отнесенная нами к  $\alpha$ - кристаллической полиморфной форме, а также субстанция стрептоцида, полученная методом криохимического синтеза и отнесенная к кристаллической  $\gamma$ -полиморфной форме [7]. Кристаллические модификации стрептоцида были доказаны нами методами ИК-спектроскопии, ДСК и РФА.

Исследовались две лекарственные формы указанных субстанций стрептоцида: суппозитории, порошок. Суппозитории массой 1,8 г изготавливались методом выливания с использованием суппозиторной основы «основа жировая». Биологическая доступность полиморфных модификаций стрептоцида оценивалась в опытах *in vivo* на кроликах-самцах породы шиншилла массой 3 кг. Работа с животными проводилась в соответствии с требованиями приложения к приказу Минздрава СССР № 708н от 23.08.2010 г. Вводимая доза составляла 100 мг/кг.

Суппозитории вводили ректально. Порошок изучаемых субстанций вводился перорально в виде водной суспензии.

Содержание стрептоцида в крови как свободного (не ацелированного), а так же общее содержание стрептоцида (свободный и ацелированный) определяли по методике [8]. По соотношению свободного и ацелированного стрептоцида определяли интенсивность метаболизма (ацелирование N-ацетилтрансферазой).

Для анализа брали 1 мл крови из краевой вены уха кролика и помещали в пробирку, содержащую 15 мл воды очищенной, тщательно перемешивали, затем добавляли 4 мл 15% раствора трихлоруксусной кислоты, перемешивали и фильтровали через бумажный фильтр. Далее 2,5 мл трихлоруксусного фильтрата переносили в пробирку, добавляли 0,1 мл 0,5% раствора натрия нитрита, перемешивали и оставляли на 10 мин в холодильнике. К охлажденной пробе прибавляли 1,5 мл насыщенного раствора натрия ацетата, 0,25 мл 0,05% раствора Н-кислоты (азокраситель), перемешивали, выдерживали 15 мин в темном месте. По окончании экспозиции измеряли оптическую плотность раствора на фотоэлектроколориметре ФЭК-56 при синем светофильтре. Ацелированный стрептоцид определялся после его предварительного гидролиза в пробе 7% кислотой хлористоводородной в количестве 0,25 мл на водяной бане в течение 30 мин. Далее после охлаждения пробы и доведения ее до нужного объема анализ проводили аналогично для свободного стрептоцида. Расчет концентраций проводили с помощью калибровочных кривых, построенных на основании измерений рабочих стандартов и разведений пробы.

В работе использовали 20 кроликов, по 5 кроликов для каждого вида опытов. Результаты исследования обрабатывали статистически [9].

#### **Результаты и их обсуждение**

Показатели биодоступности двух полиморфных форм ( $\alpha$ - и  $\gamma$ -) стрептоцида из двух лекарственных форм: суппозиторий, порошка, характеризующие их содержание в крови животных в течение 6 часов представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

**Содержание стрептоцида в крови кроликов при введении суппозиториев, включающих различные полиморфные формы субстанции**

Полиморфная форма	Концентрация стрептоцида (мкг/мл) через... час				
	0,5	1,0	2,0	4,0	6,0
Кристаллическая α-форма	3,16±0,65	4,73±0,39	7,90±0,95	9,55±0,61	3,17±0,47
Кристаллическая γ-форма	17,32±1,40	10,97±0,95	6,41±0,96	5,48±1,12	3,83±1,13

Таблица 2

**Содержание стрептоцида в крови кроликов при введении порошка интенсивность ацетилирования (%) в зависимости от полиморфной формы субстанции**

Полиморфная форма	Время (ч)				
	0,5	1,0	2,0	4,0	6,0
	Содержание стрептоцида в крови(мкг/мл)				
Кристаллическая α-форма	3,65 $S^2=3,03$ $S \bar{X} = 1,24$	7,62 2,97 0,98	8,60 2,93 0,96	5,48 3,42 1,12	3,53 2,76 1,13
Кристаллическая γ-форма	8,33 $S^2=3,46$ $S \bar{X} = 1,49$	11,93 2,89 1,18	8,33 4,31 1,76	5,61 4,31 1,76	3,50 4,16 1,70
	Интенсивность ацетилирования				
Кристаллическая α-форма	45,80 $S^2=7,38$ $S \bar{X} = 1,75$	40,54 9,65 2,29	40,75 9,06 2,16	44,60 12,12 2,88	48,27 12,49 2,97
Кристаллическая γ-форма	32,19 $S^2=7,12$ $S \bar{X} = 1,69$	31,70 8,50 2,02	46,20 13,60 3,24	53,46 12,60 3,00	61,63 14,07 3,35

Результаты исследования показывают, что две изученные кристаллические полиморфные модификации стрептоцида (α- и γ-) в ректальной и пероральной формах имеют отличающиеся фармакокинетические показатели по времени достижения максимальной концентрации в крови, ее величины интенсивности метаболизма по типу ацетилирования. Так в суппозиториях (табл. 1) максимальная концентрация кристаллической γ-формы стрептоцида достигалась уже через 0,5 часа после введения и составляла 17,32 мкг/мл, в то время как для кристаллической α-формы стрептоцида она достигалась лишь через 4 часа и составляла 9,55 мкг/мл, то есть была в 1,8 раза меньше.

Аналогичная картина наблюдалась и для порошка стрептоцида двух полиморфных модификаций (табл. 2). Для кри-

сталлической γ-формы стрептоцида время достижения максимальной концентрации составляло 1 час со значением 11,93 мкг/мл. При применении кристаллической α-формы максимальная концентрация имела величину 8,6 мкг/мл, что в 1,4 раза меньше, чем у γ-формы, при чем максимальная концентрация достигалась ко 2-ому часу после введения.

Интенсивность метаболизма, по типу ацетилирования, исследуемых полиморфных модификаций так же существенно различается, особенно в первый час и через 6 часов после введения. Кроме того, интенсивность ацетилирования у кристаллической γ-формы в течение времени нарастает от 32,19% (0,5 ч.) до 61,63% (6 ч.), в то время как для кристаллической формы она идет практически на одном уровне – 45,80% (0,5 ч.), 48,27% (6 ч.). Таким обра-

зом, результаты исследования еще раз подтверждают тезис о том, что полиморфизм фармацевтических субстанций, как фазовая неоднородность, обуславливает их термодинамическую нестабильность, а, следовательно, и изменение их химического потенциала. Это приводит к тому, что биологическая доступность лекарственного препарата изменяется, что может привести к разной степени выраженности терапевтического эффекта. Полиморфные изменения фармацевтических субстанций, при одинаковом химическом составе, связанные с технологией их получения будут являться основной причиной бионезквива-

### Литература

1. Леонидов Н.Б., Воронина Т.А., Скачилова С.Я., Демина Н.Б., Губанок А.И., Кузьмин А.А. Развитие фармацевтической промышленности и национальная безопасность России // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. № 2(3). С. 50-56.
2. Шулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состояние проблемы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. № 2. С. 30-35.
3. Леонидов Н.Б. Новые аспекты теории полиморфизма биологически активных веществ и проблема создания лекарственных средств нового поколения: дис. ... д-ра биол. наук в виде науч. доклада. М., 1972. 71 с.
4. Леонидов Н.Б., Селезнев Н.Г. Создание лекарственных средств нового поколения на основе технологии молекулярно-структурного дизайна // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2004. № 1-2. С. 180-185.
5. Селезнев Н.Г., Леонидов Н.Б. Актуальность преподавания курса «Полиморфизм фармацевтических субстанций» для подготовки провизора из книги «Антонина Ивановна Тенцова. Эпоха в Фармации» / под ред. Н.Д. Бунятыя, Н.Б.

лентности лекарственных препаратов.

### Выводы

1. Проведено биофармацевтическое исследование полиморфизма сульфаниламида в двух кристаллических модификациях в ректальной и пероральной лекарственных формах.
2. Показано, что полиморфные формы стрептоцида  $\alpha$ - и  $\gamma$ -модификации имеют различные фармакокинетические показатели, что необходимо учитывать в технологии производства сульфаниламидных препаратов в плане сохранения стабильности исходной кристаллической структуры субстанции.

*Конфликт интересов отсутствует.*

Деминой, Г.С. Киселевой, И.И. Краснюка, И.А. Самылиной, И.П. Рудаковой и др. М.: Изд-во «Перо», 2014. С. 44-45.

6. ОФС 1.1.0017.15 «Полиморфизм». Государственная фармакопея. 13-е изд. М., 2015.

7. Леонидов Н.Б., Шабатин В.П., Третьяков Ю.Д. Способ получения лекарственного средства в виде порошка. Патент 1165399 РФ, 1991.

8. Методы экспериментальной химиотерапии: практическое руководство / под ред. Г.Н. Першина. 2-е изд. М.: Изд-во «Медицина», 1971. С. 454-458.

9. ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». Государственная фармакопея. 13-е изд. М., 2015.

### References

1. Leonidov NB, Voronina TA, Skachilova SJ, Demina NB, Gubanok AI, Kuz'min AA. Razvitie farmacevticheskoj promyshlennosti i nacional'naja bezopasnost' Rossii [The development of the pharmaceutical industry and the national security of Russia]. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv* [The development and registration of drugs]. 2014; 2(3): 50-56.
2. Shhul'kin AV, Popova NM, Chernyh IV. Original'nye i vosproizvedennye lekarstvennyye preparaty: sovremennoe sostojanie problemy [The original and reproduced

drugs: state of the art]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)* [Science of young (Eruditio Juvenium)]. 2016; 2: 30-35.

3. Leonidov NB. *Novye aspekty teorii polimorfizma biologicheskiaktivnyh veshhestv i problema sozdaniya lekarstvennyh sredstv novogo pokolenija* [New aspects of the theory of polymorphism of biologically active substances and the problem of creating a new generation of drugs]: dis. d-ra biol. nauk v vide nauch. doklada [dis. Dr. biol. Sciences scientific report]. M.; 1972. 71 p.

4. Leonidov NB, Selezenev NG. Sozdanie lekarstvennyh sredstv novogo pokolenija na osnove tehnologii molekuljarno-strukturnogo dizajna [Creating a new generation of drugs based on the technology of molecular structural design]. *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2004; 1-2: 180-185.

5. Selezenev NG, Leonidov NB; Bunjatjan ND, Demina NB, Kiseleva GS, Krasnjuk II, Samylina IA, Rudakova IP et al., eds. *Aktual'nost' prepodavaniya kursa «Polimorfizm farmacevticheskikh substancij» dlja podgotovki provizora iz knigi «Antonina Ivanov-*

*na Tencova. Jepoha v Farmacii»* [The relevance of teaching the course «The polymorphism of pharmaceutical substances» for the preparation of a pharmacist from the book «Antonina Ivanovna Tentsova. The era in Pharmacy]. M.: Pero; 2014. P. 44-45.

6. OFS 1.1.0017.15. Polimorfizm. V kn.: *Gosudarstvennaja farmakopeja* [FFS 1.1.0017.15. Polymorphism. In: State farmakopeya]. 13th ed. M.; 2015.

7. Leonidov NB, Shabatin VP, Tret'jakov JuD. *Sposob poluchenija lekarstvennogo sredstva v vide poroshka* [A process for preparing a medicament in powder form]. Patent 1165399 RF, 1991.

8. Pershin GN., ed. *Metody jeksperimental'noj himioterapii: prakticheskoe rukovodstvo* [Methods of Experimental Chemotherapy: apractical guide]. 2nd ed. M.: Publishing House «Medicine»; 1971. P. 454-458.

9. OFS 1.1.0013.15. Statisticheskaja obrabotka rezul'tatov himicheskogo jeksperimenta. V kn.: *Gosudarstvennaja farmakopeja* [FFS1.1.0013.15. Statistical analysis of the chemical results of the experiment. In: State farmakopeya]. 13th ed. M.; 2015.

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Селезев Н.Г. – к.фарм.н., доц., зав. кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail:pharm-tech@mail.ru

**Леонидов Н.Б.** – профессор кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.