

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СУППОЗИТОРИЕВ «ПАНТОГАМ»

Н.С. Назаренко, И.А. Девяткина, А.И. Сливкин, А. Володина

Воронежский государственный университет

Пантогам – отечественный ноотропный препарат, уникальность которого заключается в разностороннем церебро-специфическом действии, связанном с его метаболическими, нейропротекторными и нейротрофическими свойствами.

Изучена возможность создания новой для пантогама лекарственной формы – суппозитория для лечения различных патологий нервной системы. Теоретически и экспериментально обоснованы составы и технология суппозитория с пантогамом, проведена оценка их качества. Установлено, что полученные суппозитории соответствуют требованиям нормативной документации.

Пантогам наиболее широко используется в детской психоневрологической практике, особенно у детей раннего возраста с патологией нервной системы. Многие заболевания у ребенка протекают со стойким повреждением в познавательной (когнитивной) и психической сфере. Возрастает удельный вес детей с различными неврологическими нарушениями (синдром гиперактивности с дефицитом внимания, астеноневротический синдром, церебрастенический синдром вследствие черепно-мозговой травмы или интоксикаций, эпилепсии и т.д.). Дисфункция развития отмечается у 30-56% здоровых школьников. В последние годы возрастает количество детей, имеющих сложности обучения в школе. У пожилых людей пантогам применяют с лечебной и профилактической целью при нарушениях функций головного мозга различного генеза (цереброваскулярная недостаточность, вызванная атеросклеротическими изменениями сосудов головного мозга, деменция, церебральная органическая недостаточность, экстрапирамидные гиперкинезы, ухудшение памяти, снижение умственной и физической работоспособности) [1,2].

До настоящего времени существует только две лекарственных формы пантогама – таблетки и сироп. Учитывая актуальность назначения пантогама детям и гериатрическим пациентам суппозитории имеют ряд предпочтений перед этими лекарственными формами, в связи с чем планируемые исследования актуальны и своевременны в научном и прикладном отношении.

Цель настоящего исследования – обоснование состава, технологии, показателей качества суппозитория с пантогамом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами предложена и отработана принципиальная технологическая схема получения суппозитория с пантогамом. При разработке состава и технологии изготовления суппозитория особое внимание уделялось соблюдению требований к суппозиторным основам с целью обеспечения максимальной терапевтической эффективности препарата, его биодоступности и стабильности качества свечей. Поскольку действующим началом свечей является порошкообразная субстанция, которая не растворяется в липофильных основах, то наиболее рационально в технологии приготовления использовать дифильные абсорбционные суппозиторные основы.

Для достижения равномерного распределения пантогама в суппозиторной массе, сохранения однородности во время выливания суппозитория, а также высокой интенсивности высвобождения действующих веществ в большинстве случаев используется добавление к основе различных вспомогательных веществ.

Учитывая литературные данные, и результаты полученных ранее экспериментальных исследований для достижения оптимальных технологических свойств в суппозиторные композиции вводили различные поверхностно-активные вещества (ПАВ) в количестве от 0,5% до 5%.

Т.к. предусматривается выпуск суппозитория в промышленных условиях с использованием автоматического дозирования суппозиторной мас-

сы по весу в поливинилхлоридные (ПВХ) блистерные ячейки, расчеты экспериментальных составов проводили с учетом концентрации пантогама по массе в %.

В ходе эксперимента готовили суппозитории методом выливания массой 2,0 г. При изготовлении руководствовались общими правилами и придерживались типовой технологической схемы. При разработке технологии приготовления суппозитория с пантогамом, учитывалось значение таких факторов, как природа основ и вспомогательных веществ, режим приготовления лекарственных форм с учетом физико-химических свойств пантогама.

Суппозитории готовили по общей схеме. Основу расплавляли на водяной бане, начиная плавление с наиболее тугоплавкого вещества, затем вводили менее тугоплавкие вещества. Следили за тем, чтобы температура плавления не превышала 40 °С. В расплавленную основу вносили, по частям, тщательно измельченный порошок субстанции пантогам при тщательном перемешивании. Не прекращая перемешивания, дозировали полученную суппозиторную массу в ячейки ПВХ стрипа с помощью дозирующего устройства. Форму оставляли при комнатной температуре в течение 5 мин., затем выдерживали при температуре -8 °С в течение получаса и герметизировали термосвариванием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Полученные суппозитории с пантогамом имели одинаковую конусовидную форму с гладкой поверхностью. Цвет суппозитория в зависимости от основы был от кремово – белого до светло-желтого, желтизна обусловлена наличием эмульгатора Т2.

Составы 1 и 2 были наиболее подходящими и соответствовали требованиям ГФ XI. На продольном срезе отсутствовали вкрапления, цвет однородный, наблюдались небольшие воронкообразные углубления.

Свечи составов 3 и 4 получились очень хрупкими, легко крошились и ломались в руках. Наблюдалась неравномерность окраски – часто присутствовал мраморный окрас свечей. Свечи данных составов не подходят для дальнейшего изучения свойств и не соответствуют требованиям ГФ XI издания.

С целью оценки качества полученных суппозитория осуществляли определение физико-химических и структурно-механических показателей суппозиторных основ и суппозитория, содержащих пантогам.

Результаты исследований представлены в таблице 2.

Следующим этапом наших исследования явилась разработка методов качественного и количественного анализа полученных суппозитория с

Таблица 1.

Составы экспериментальных образцов суппозитория с пантогамом

| Составы | №1 | | №2 | | №3 | | №4 | |
|--------------------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|
| | в % | на одну свечу, г | в % | на одну свечу, г | в % | на одну свечу, г | в % | на одну свечу, г |
| Пантогам | 12,5 | 0,25 | 12,5 | 0,25 | 12,5 | 0,25 | 12,5 | 0,25 |
| Твердый жир | 85 | 1,70 | 87,5 | 1,75 | 82,5 | 1,65 | 75,5 | 1,51 |
| Твин-80 | 2,5 | 0,05 | --- | --- | 2 | 0,04 | --- | --- |
| Т-2 | --- | --- | --- | --- | 3 | 0,06 | 5 | 0,1 |
| Вода | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7 | 0,14 |

Таблица 2.

Показатели качества суппозитория с пантогамом

| № состава | Кислотное число | Йодное число | Перекисное число | t _{пл} | t _{затверд} | t _{пл-затверд} | Ср М | Откл от ср М % | Время полной деформации, мин |
|-----------|-----------------|--------------|------------------|-----------------|----------------------|-------------------------|-------|----------------|------------------------------|
| 1 | 8,6 | 17,6 | 1,82 | 36,9 | 38,5 | -1,6 | 2,055 | 0,55 | 12,0 |
| 2 | 8,6 | 18,0 | 1,80 | 37,05 | 39,3 | -2,25 | 2,02 | 0,86 | 12,5 |

пантогамом. Подлинность суппозиторий «Пантогам» определяли по модифицированной методике на субстанцию (ФСП пантогам). Использовали качественные реакции на гомопантотеновую кислоту, ион Ca^{2+} , а также методом УФ-спектроскопии. Реакции идентификации на катион и анион достаточно хорошо воспроизводятся и могут с успехом использоваться для открытия препарата. Спектр поглощения испытуемого раствора имеет максимум при 507 нм.

Нами представлены две методики, которые могут быть рекомендованы для количественного определения пантогама в суппозиториях.

В первом случае содержание пантогама в суппозиториях определяли спектрофотометрически. Методика состоит в следующем: 3 свечи помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 30 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления основы. Колбу взбалтывают в течение 5 мин при периодическом нагревании, затем охлаждают на льду до застывания основы и фильтруют через сухой фильтр в мерную колбу на 50 мл, осадок на фильтрате промывают водой до 50 мл. По 10 мл фильтрата помещают в две мерные колбы вместимостью 50 мл. Объем раствора в одной из колб доводят до метки (раствор А).

Во вторую колбу прибавляют 5 мл воды, 10 мл 1М H_2SO_4 и нагревают на кипящей водяной бане в течение 1,5 часа. Содержимое колбы охлаждают, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор Б).

В две другие мерные колбы вместимостью 50 мл помещают по 10 мл раствора РСО пантогама. Объем раствора в одной из колб доводят до метки (раствор A_1). Во вторую колбу прибавляют 5 мл воды, 10 мл 1М H_2SO_4 и нагревают на кипящей водяной бане в течение 1,5 часа. Содержимое колбы охлаждают, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор B_1).

В четыре мерные колбы вместимостью 25 мл помещают: в колбу №1-1 мл раствора Б, в колбу

№2-1 мл раствора А, в колбу №3-1 мл раствора B_1 , в колбу №4- 1 мл раствора A_1 .

Во все колбы прибавляют по 3 мл охлажденного раствора гидроксиламина, осторожно перемешивают и оставляют на 2 мин, затем доводят объем раствора буферным раствором (рН 1,0-1,2) до метки и перемешивают.

К 5 мл каждого из полученных растворов прибавляют по 1 мл свежеприготовленного 2% раствора железа окисного хлорида, перемешивают и измеряют оптическую плотность испытуемого раствора №1 по сравнению с раствором №2 и раствора РСО пантогама №3 по сравнению с раствором №4 на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 507 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание пантогама в одной свече в грамах (X) вычисляют по формуле:

$$X = (D_1 * a_0) / (D_0 * 3),$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора, D_0 – оптическая плотность раствора РСО пантогама, a_0 – навеска РСО пантогама, 3 – количество суппозиторий.

Приготовление раствора РСО пантогама, буферного раствора и раствора гидроксиламина по ФС 42-2480-00 (таблетки пантогама 0,25 и 0,5).

В основу второго метода положено кислотно-основное титрование. Методика состоит в следующем: 3 свечи помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 30 мл воды, нагревают на водяной бане до расплавления основы. Колбу взбалтывают в течение 5 мин. при периодическом нагревании, затем охлаждают на льду до застывания основы и фильтруют через сухой фильтр в мерную колбу на 50 мл, осадок на фильтрате промывают водой до 50 мл.

К 50 мл раствора прибавляют 10 мл буферного раствора для создания рН 9,5-10 и титруют 0,05 М раствором ЭДТА до синего окрашивания (индикатор – 0,1 г индикаторной смеси эриохрома черного Т и натрия хлорида 1:100) 1 мл 0,05 М раствора

Таблица 3.

Содержание пантогама в суппозиториях

| № состава | Требования нормативной документации | Количественное содержание, % | |
|-----------|---|------------------------------|------------------------------|
| | | УФ-пектрофотометрия | Кислотно-основное титрование |
| 1 | Не менее 96,5% $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{CaN}_2\text{O}_{10}$ | 96,7 | 96,6 |
| 2 | Не менее 96,5% $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{CaN}_2\text{O}_{10}$ | 96,9 | 96,95 |

ЭДТА соответствует $0,02523\text{г } \text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{CaN}_2\text{O}_{10}$.
 $\text{Ca Ind} + \text{ЭДТА} = [\text{ЭДТА Ca}]2\text{Na} + \text{Ind}$

Полученные результаты соотносимы друг с другом, средние значения представлены в таблице 3.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенных экспериментальных исследований показана возможность получения суппозиторий с пантогамом с содержанием активного компонента до 12,5%.

2. Предложены составы и технология получения суппозиторий с пантогамом.

3. Для оценки качества и стабильности лекарственного препарата модифицированы физико-химические методики идентификации и количественного определения лекарственного вещества в суппозиториях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пантогам в клинике нервно-психических заболеваний детского возраста (пособие для врачей). – Москва, 2000.

2. Пантогам. Двадцатилетний опыт применения в психоневрологии. – М., 1998.-170с.

3. Багирова В.Л., Девяткина И.А. и др. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных форм // Фарматека. – 1998. – №6.

4. ГФ XI изд., вып. 1,2; Москва, 1998 г.