

МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПАНТОГАМА В ГРАНУЛАХ

Н. С. Назаренко, О. А. Деханова*, И. А. Девяткина*, Г. А. Ким*, Д. А. Сливкин

Воронежский государственный университет,

** Московская медицинская академия им И. М. Сеченова*

Разработаны методики количественного определения пантогама в новой лекарственной форме — гранулы. Сравнительный анализ спектрофотометрического метода, рекомендованного фармакопейной статьёй на субстанцию пантогама и предлагаемого титриметрического метода позволил выявить ряд преимуществ последнего, в частности, экспрессность, точность, хорошую воспроизводимость.

ВВЕДЕНИЕ

На отечественном фармацевтическом рынке для использования в детской психоневрологической практике применяется препарат ноотропного действия «Пантогам», сироп 10 %.

Изучение спроса на этот препарат выявило, что даже в детской практике часто предпочтение отдается таблетированной форме препарата ввиду низких органолептических свойств.

Исходя из недостатков использования таблетированных препаратов в детской практике, нами была разработана новая лекарственная форма пантогама — гранулы в однодозовых упаковках, содержимое которых перед употреблением диспергируют в воде. Такая лекарственная форма с улучшенными потребительскими свойствами позволяет обеспечить не только точность дозирования препарата, удобство применения, но и исключить из состава препарата консерванты, нарушающие сбалансированный состав и активность микрофлоры кишечника ребенка.

Поскольку в предложенной лекарственной форме помимо пантогама используются вспомогательные вещества, которые могут оказывать влияние на количественные характеристики, целью настоящего исследования является разработка методов определения пантогама в гранулах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Существует два метода количественного определения пантогама [1, 2]: спектрофотометрический, используемый для количественного определения пантогама в субстанции и таблетках, и комплексонометрическое титрование, основанное на реакции комплексообразования катиона кальция с трилоном Б, описанное в фармакопейной статье на сироп пантогама.

Для количественного анализа гранул проводилось апробирование рекомендуемых нормативной документацией методик.

При комплексонометрическом титровании гранул «плацебо», установлено, что вспомогательные вещества не влияют на количественное содержание пантогама в гранулах.

Отработку методики титриметрического определения пантогама проводили на модельных смесях, имитирующих состав гранул. Для этого в колбу для титрования вносили точную навеску пантогама (ООО «ПИК-ФАРМА», произведено ЗАО «МИР-ФАРМ», чистота 99,98%, серия 431203), добавляли соответствующее составу количество вспомогательных веществ и подбирали условия титрования путем варьирования следующих параметров: количество воды для растворения навески, количество аммиачного буфера, времени перемешивания.

Результаты представлены в таблице 1.

Исходя из полученных результатов эксперимента и статистической обработки данных, предлагается следующая методика количественного определения пантогама в гранулах: навеску гранул 1,5 г. (точная навеска) помещают в коническую колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл воды, встряхивают в течение 3 мин, прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси эриохрома черного Т и натрия хлорида (1 : 100) и титруют 0,05 М раствором трилона Б до ярко-голубой окраски. Экспериментально установлено, что на 1 моль пантогама затрачивается 1 эквивалент трилона Б, следовательно молярная масса эквивалента пантогама равна молекулярной массе пантогама. 1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,02523 г пантогама.

В указанных условиях были проанализированы гранулы пантогама, результаты представлены в таблице 2.

© Назаренко Н. С., Деханова О. А., Девяткина И. А., Ким Г. А., Сливкин Д. А., 2007

Таблица 1

Результаты комплексонометрического титрования модельных смесей, имитирующих состав гранул пантогама

№ анализа	Навеска субстанции в пересчете на сухое вещество, г	Объем 0,05 М раствора трилона Б, мл	Содержание пантогама в пересчете на сухое вещество		Метрологические характеристики
			г	%	
1 серия					
1	0,2439	9,65	0,2435	99,84	$x = 100,104$ $f = 4$ $s^2 = 1,19733$ $s = 1,09423$ $t(P, f) = 2,78$ $\Delta x = 3,042$ $\varepsilon = 3,04$
2	0,2436	9,80	0,2473	101,52	
3	0,2478	9,90	0,2498	100,81	
4	0,2430	9,60	0,2422	99,67	
5	0,2429	9,50	0,2397	98,68	
2 серия					
6	0,2430	9,55	0,2424	99,75	$x = 99,636$ $f = 4$ $s^2 = 0,08663$ $s = 0,29433$ $t(P, f) = 2,78$ $\Delta x = 0,81824$ $\varepsilon = 0,821$
7	0,2431	9,54	0,2421	99,59	
8	0,2425	9,50	0,2411	99,42	
9	0,2455	9,68	0,2457	100,08	
10	0,2427	9,50	0,2411	99,34	

Таблица 2

Количественное определение пантогама в гранулах методом комплексонометрического титрования

Номер образца	Навеска, г	Содержание пантогама,		Метрологические характеристики
		г/г	г/1,5 г	
Образец 1	1,4309	0,1536	0,2304	$x = 0,23142$ $f = 4$ $s^2 = 0,000002912$ $s = 0,0017$ $t(P, f) = 2,78$ $\Delta x = 0,0047$ $\varepsilon = 2,05$
	1,4351	0,1558	0,2337	
	1,4324	0,1535	0,2302	
	1,4377	0,1552	0,2328	
	1,4320	0,1533	0,2300	
Образец 2	1,4383	0,1839	0,2758	$x = 0,2744$ $f = 4$ $s^2 = 0,00000286$ $s = 0,0017$ $t(P, f) = 2,78$ $\Delta x = 0,0047$ $\varepsilon = 1,71$
	1,4339	0,1821	0,2732	
	1,4358	0,1824	0,2736	
	1,4331	0,1819	0,2728	
	1,4385	0,1844	0,2766	
Образец 3	1,4334	0,1507	0,2260	$x = 0,22906$ $f = 4$ $s^2 = 0,000006428$ $s = 0,002536$ $t(P, f) = 2,78$ $\Delta x = 0,0071$ $\varepsilon = 3,08$
	1,4334	0,1510	0,2266	
	1,4346	0,1537	0,2306	
	1,4357	0,1540	0,2310	
	1,4382	0,1541	0,2311	

Количественное определение пантогама спектрофотометрическим методом проводили на спектрофотометре марки СФ 46 (Россия).

Для приготовления модельной смеси, имитирующей состав препарата, использовалась субстанция серии 431203. В коническую колбу помещали точную навеску субстанции (около 0,7 г) и прибавляли соответствующее количество вспомогательных веществ (около 3,5 г). К содержимому колбы прибавляли 30 мл воды, встряхивали в течение 5 мин., фильтровали содержимое колбы через бумажный фильтр «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 50 мл. Колбу промывали дважды по 5 мл воды, фильтруя в ту же мерную колбу. Объем раствора доводили до метки водой. 10 мл фильтра помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили водой до метки (раствор А).

Во вторую колбу помещали 10 мл филтрат, прибавляли 5 мл воды, 10 мл 1М кислоты серной и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1,5 часов. Содержимое колбы охлаждали, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали (раствор Б).

В две другие мерные колбы вместимостью 50 мл помещали по 10 мл раствора РСО пантогама. Объем раствора одной из колб доводили до метки (раствор А₁). Во вторую колбу прибавляли 5 мл воды, 10 мл 1М кислоты серной и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1,5 часа. Содержимое колбы охлаждали, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали (раствор Б₁). В четыре мерные колбы вместимостью 25мл помещали: в колбу №1 — 1 мл раствора Б, в колбу №2 — 1 мл раствора А, в колбу №3 — 1 мл раствора Б₁, в колбу №4 — 1 мл раствора А₁.

Во все четыре колбы прибавляли по 3 мл охлажденного раствора гидроксиламина, осторожно перемешивали и выдерживали растворы в течение 2 мин., затем доводили объемы растворов буферным раствором (рН = 1,0—1,2) до метки и перемешивали.

К 5 мл каждого из полученных растворов прибавляли по 1 мл свежеприготовленного 2 % раствора железа окисного хлорида, перемешивали и измеряли оптическую плотность испытуемого раствора №1 по сравнению с раствором №2 и раствора РСО пантогама №3 по сравнению с раствором №4 на спектрофотометре при длине волны 507 нм в кювете с толщиной оптического слоя 1 см.

Содержание пантогама в препарате в граммах вычисляли по формуле:

$$X = D_1 \cdot a_0 / D_0,$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора, D_0 — оптическая плотность раствора РСО пантогама, a_0 — навеска РСО пантогама

Результаты приведены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сравнительный анализ методов представлен в таблице 4.

Из результатов, представленных в таблицах 1 и 3 следует, что ошибка при определении пантогама спектрофотометрическим методом составляет 28,8 %, а при использовании комплексонометрического метода — 2,28%.

Большую ошибку спектрофотометрического метода можно объяснить поглощением вспомогательных веществ в этом диапазоне электромагнитного излучения. Следовательно, использовать спектрофотометрический метод для количественного определения пантогама в гранулах нельзя.

Таблица 3

Результаты количественного определения пантогама спектрофотометрическим методом

Наименование образца	Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено пантогама,		Метрологические характеристики
			г	%	
РСО пантогама	0,6845	0,363			
Модельная смесь 1	0,6806	0,356	0,6713	98,65	$x=95,357$ $f=2$ $s^2=8,13502$ $s=2,85220$ $t(P,f)=9,62$ $\Delta x=27,438$ $\epsilon=28,774$
Модельная смесь 2	0,6864	0,341	0,6431	93,69	
Модельная смесь 3	0,6820	0,339	0,6393	93,73	

Сравнительная оценка методик количественного определения пантогама в гранулах

параметры	Титриметрический метод	Метод спектрофотометрии в видимой области
Возможности	Количественное определение	Подлинность, количественное определение, чистота
Селективность	Возможность определения в лекарственной форме	Вспомогательные вещества, входящие в состав гранул мешают определению
Ошибка определения	2,28 %	28,8 %
Время, затраченное на одно определение	20 мин	150 мин

Кроме того, результаты, представленные в таблице 4 свидетельствуют о предпочтении метода комплексонометрического титрования, т.к. он является более селективным, экспрессным и точным.

В результате исследования нами разработана титриметрическая методика количественного определения пантогама в гранулах, позволяющая проводить определение пантогама в присутствии большого количества (80 %) вспомогательных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ФСП-43-01172141401 «Пантогам сироп 10%».
2. ФСП-42 0348395903 «Пантогам».
3. ГФ XI изд., вып. 1,2; Москва, 1998 г.
4. Пантогам: двадцатилетний опыт применения в психоневрологии / Сборник статей // Под редакцией В.Н. Краснова, В.И. Гунара, В.М. Копелевича — М. 1998, С. 171.