

## ПРОЕКТ ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАТЬИ «СУППОЗИТОРИИ С ПАНТОГАМОМ И КИСЛОТОЙ ЯНТАРНОЙ «ПАНТОЯКС»

Д. А. Сливкин<sup>2</sup>, В.Ф. Дзюба<sup>1</sup>, Е. Ю. Турбина<sup>1</sup>, С. Н. Суслина<sup>2</sup>,  
А. И. Сливкин<sup>1</sup>, А. А. Смирных<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный университет

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов

<sup>3</sup> Воронежский государственный университет инженерных технологий

Поступила в редакцию 21.05.2012 г.

**Аннотация.** Разработан проект фармакопейной статьи «Суппозитории с пантогамом и кислотой янтарной «Пантоякс». При этом использованы материалы Государственной фармакопеи СССР 11-го издания, Государственной фармакопеи РФ 12-го издания. Были приняты во внимание соответствующие фармакопейные статьи на субстанции пантогама и кислоты янтарной.

**Ключевые слова:** суппозитории, пантогам, кислота янтарная, детская лекарственная форма, фармакопейная статья

**Abstract.** Developed a project Pharmacopoeia monograph «Suppository with pantogam and succinic acid «Pantoyax». As an initial material used materials of the State фармакопеи of the USSR 11-th edition, the State фармакопеи of the Russian Federation of 12-th edition. Were taken into account relevant the Pharmacopoeia of the substance пантогама and succinic acid.

**Keywords:** suppositories, pantogam, succinic acid, child drug preparation, Pharmacopoeia monograph.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во многих исследованиях получили подтверждение высокая эффективность и хорошая переносимость препаратов ноотропного ряда при лечении различных состояний, сопровождающихся нарушениями развития, трудностями в обучении и поведении детей [1—3].

Проект настоящей статьи разработан с учетом современных достижений в области разработки и стандартизации детских лекарственных форм. В качестве исходного материала использованы статьи Государственной фармакопеи СССР 11-го издания «Суппозитории» (выпуск 2, с.151), статьи, содержащие методики проведения испытаний и стандартизации суппозиторий Государственной фармакопеи РФ 12-го издания (выпуск 1). Были использованы данные фармакопейных статей на субстанции пантогама и кислоты янтарной. При разработке суппозиторий были приняты во внимания данные современной литературы, касаемой разработки детских лекарственных форм [4—10].

В пояснительной записке статьи описаны методики определения подлинности отдельных действующих веществ, входящих в состав лекарственной формы, а так же представлен ИК-спектр для суппозитория.

Представлены способы определения количественного содержания пантогама и кислоты янтарной, такие как комплексометрическое титрование и ВЭЖХ.

Приведены другие показатели, по которым необходимо производить стандартизацию данной лекарственной формы, такие как средняя масса и отклонение от средней массы, температура плавления, рН, микробиологическая чистота, время полной деформации, доверительный интервал, отклонение эффективной вязкости, дисперсность.

**Описание.** Суппозиторий торпедовидной формы, белого цвета с кремоватым оттенком, однородной консистенции. На продольном разрезе имеется воронкообразное углубление. Диаметр 0,5—0,8 см.

**Подлинность.** Одну свечу помещают в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл теплой воды. Основу расплавляют при перемешивании на водяной бане (40—50 °С), прибавляют 10 мл гексана, аккуратно перемешивают круговыми движениями, не допуская интенсивного встряхивания, в течение 3-5 мин, поддерживая температуру в колбе около 40 °С. При помощи делительной воронки отделяют водную фазу, содержащую лекарственные вещества. Далее к части раствора прибавляют 0,2 мл оксалата аммония. Наблюдается выпадение белого осадка оксалата кальция, рас-

© Сливкин Д. А., Дзюба В.Ф., Турбина Е. Ю., Суслина С. Н., Сливкин А. И., Смирных А. А., 2012

**СПЕЦИФИКАЦИЯ**

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Органолептический	Суппозиторий торпедовидной формы, белого цвета с кремоватым оттенком, однородной консистенции. На продольном разрезе имеется воронкообразное углубление. Диаметр 0,5—0,8 см
Подлинность:		
Пантогам	1. Качественная реакция А на кальций (ГФ XI, вып. 1, с. 159)	1. Положительная
Кислота янтарная	1. Качественная реакция с резорцином  2. ВЭЖХ	1. Красно-коричневое окрашивание раствора, которое переходит при подщелачивании в оранжево-желтый цвет с интенсивной желто-зеленой флуорисценцией  2. Совпадение времен удерживания кислоты янтарной на хроматограммах образцов из суппозитория с временем удерживания РСО кислоты янтарной
Лекарственная форма	1. ИК-спектроскопия, ГФ XII, ч. 1, с. 62	1. Совпадение полос поглощения рисунку спектра суппозитория, принятого в качестве стандартного
Средняя масса, отклонение от средней массы	ГФ XI, вып. 2, с. 151	1,4±0,01 (±5 %, для двух суппозитория ±7,5 %)
Температура плавления	ГФ XII, ч. 1, с. 29	Не более 37 °С
рН	Потенциометрический, ГФ XII	От 6,8 до 7,2
Микробиологическая чистота	ГФ XII, ч. 1, с. 160 (категория 3А)	Общее число аэробных бактерий не более 500 в 1 г, общее число грибов не более 50 в 1 г; отсутствие бактерий семейств Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus
Время полной деформации	Физический, ГФ XI, ч. 2, с. 153	Не более 15 минут
Доверительный интервал отклонений эффективной вязкости	Метод экспертной оценки	от 5,4 с <sup>-1</sup> до 145,8с <sup>-1</sup> от 145,8 с <sup>-1</sup> до 5,4 с <sup>-1</sup>
Дисперсность	Микроскопический, ГФ XI, ч. 2, с. 146	Не более 80 мкм
Количественное определение:		
Пантогам	1. Комплексонометрическое титрование	1. от 0,19 до 0,21 г (± 5 % от номинального)
Кислота янтарная	1. ВЭЖХ	1. от 0,19 до 0,21г (± 5 % от номинального)
Упаковка	По 10 суппозитория в контурной ячейковой упаковке ПВХ/ПВХ типа Rotoplast (Servak) или фольге алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ 745—79 или импортной, разрешенной МЗ РФ. 1 ячейковая упаковка с инструкцией по применению в пачке из картона коробочного марки А	

Маркировка	В соответствии с требованиями ФСП	
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90	
Хранение	В прохладном, защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.	
Срок годности	2 года	
<b>Состав на 1 суппозиторий.</b> Пантогама (R-4-[(2,4-дигидрокси -3,3-диметилбутирил)амино]бутират кальция (2:1) (ФС42-2391-99)	0,20 г	
Кислоты янтарной (ФСП 42-0348395903)	0,20 г	
Твердого жира типа А (ФС 42-1117-86)	1,00 г	

творимого в разведенных минеральных кислотах (пантогам).

При нагревании водной части раствора, содержащего препарат с резорцином в присутствии кислоты серной появляется красно-коричневое окрашивание, которое переходит при подщелачивании в оранжево-желтый цвет с интенсивной желто-зеленой флуорисценцией (кислота янтарная).

Подлинность кислоты янтарной в суппозиториях определяли по времени удерживания на хроматограмме относительно РСО кислоты янтарной.

Условия хроматографирования:

— жидкостный хроматограф, снабженный многоволновым детектором с диодной матрицей;  
— колонка с обращенной фазой (Zobax Extend-C18), размер колонки 2 x 150мм заполняется сорбентом размером частиц 5 мкм;

— детектирование — многоволновой режим при диапазоне длин волн 190-950 нм.

— приготовление подвижной фазы к 800 мл воды в мерной колбе вместимостью 1000 мл прибавляли кислоты ортофосфорной концентрированной до pH = 2,3 и перемешивали;

— температура термостатирования колонки — (35±0,3) °С;

— объем вводимой пробы 20 мкл.

Приготовление испытуемого раствора из суппозитория.

Одну свечу помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл теплой воды. Основу расплавляют при перемешивании на водяной бане (40—50 °С) в течение 3—5 мин, поддерживая температуру в колбе около 40 °С. Затем содержимое колбы охлаждают, осаждая твердый жир на стенках колбы. Полученное извлечение фильтруют через плотный бумажный фильтр «синяя лента» (ТУ

6-09-1678-86), отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

Последовательно, не менее 3 раз, хроматографируют испытуемые растворы и раствор рабочего стандартного образца (РСО) кислоты янтарной.

**Примечание. 1. Приготовление растворов стандартных образцов.** Раствор РСО готовят следующим образом: около 0,2 г (точная навеска) стандартного образца кислоты янтарной (ФСП 42-0348395903 или другой, зарегистрированной в РФ аналогичного качества) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяют в подогретой воде ( $t = 60$  °С), доводят объем раствора водой до метки и тщательно перемешивают.

**2. Проверка пригодности хроматографической системы.** В дозатор жидкостного хроматографа пять раз последовательно вводят по 20 мкл раствора РСО кислоты янтарной и регистрируют хроматограммы. После получения хроматограмм, учитывая значение ширины пика у основания, рассчитывают эффективность хроматографической колонки для пика кислоты янтарной (кислота янтарная).

**Определение подлинности суппозитория методом ИК-спектроскопии.** Для определения подлинности суппозитория снимают ИК-спектр на приборе марки ИНФРАЛЮМ ФТ-08 с Фурье-преобразователем (приставка MI Racle Single Reflection Horizontal ATR Accessory). Спектры снимают по методу нарушенного полного внутреннего отражения (МНПВО), для этого предварительно растертую свечу в количестве около 20 мг помещают на поверхность кристалла приставки таким образом, чтобы получился гомогенный контакт. Спектр снимают в автоматическом режиме при времени съемки 120 секунд в области 4000—400 см<sup>-1</sup>. Полосы поглощения в спектре испытуемого образца должны совпадать по положению и

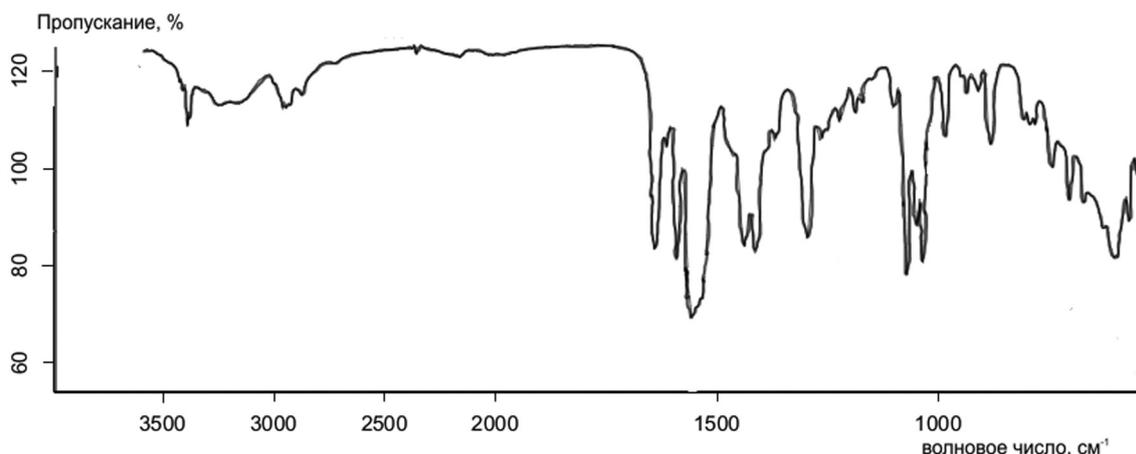


Рис. 1. ИК-спектр суппозитория «Пантоякс»

интенсивности полосам поглощения в спектре стандартного образца, представленного на рисунке. Под полосами поглощения подразумеваются минимумы пропускания и максимумы поглощения.

**Средняя масса, отклонение от средней массы.**  $1,4 \pm 0,01$  ( $\pm 5\%$ , для двух суппозиторияев  $\pm 7,5\%$ ). Определяют по ГФ XII, ч. 1, с.151. Для определения используют 20 суппозиторияев.

**Температура плавления.** Не более  $37^\circ\text{C}$ . Определение проводят по ГФ XII, ч.1, с.29, метод 2, прибор 3.

**рН.** От 6,8 до 7,2. Определяют потенциометрически по ГФ XII, ч.1, с.85, метод 3. Для определения суппозиторий помещают в пробирку с 15 мл воды очищенной и расплавляют на водяной бане при температуре  $40^\circ\text{C}$ . Далее жировой слой фильтруют через обеззоленый бумажный фильтр марки синяя лента и измеряют рН фильтрата.

**Микробиологическая чистота.** Общее число аэробных бактерий не более 500 в 1 г, общее число грибов не более 50 в 1 г, отсутствие бактерий семейств Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus. Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ XII, ч.1, с. 160 (категория 3А).

**Время полной деформации.** Не более 15 минут. Определение проводят по ГФ XI, ч.2, с. 153. Определение времени полной деформации проводят в стеклянном приборе, состоящем из открытой с обеих сторон трубки с капиллярным переходом, стеклянного штока и металлического стержня массой 7,5 г и диаметром 2 мм. Трубку с короткого конца закрывают пробкой и заполняют водой температуры  $37^\circ\text{C}$ . Перед началом определения прибор помещают в сосуд с циркулирующей водой при температуре  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Суппозиторий, предвари-

тельно выдержанный на льду в течение 15 минут, вводят в трубку и закрепляют с помощью штока, затем тотчас на суппозиторий устанавливают металлический стержень и включают секундомер. Замеряют время от введения в трубку до появления стержня внизу сужения трубки. Это время принимают за время полной деформации суппозитория.

**Доверительный интервал эффективной вязкости.** Доверительные интервалы отклонений эффективной вязкости определяются методами экспертной оценки параметров качества суппозиторияев в процессе изготовления и выражаются зависимостью:

$$\Delta, \% = \left[ \eta_{\text{эф}} - \eta_{\text{эф}}^1 / \frac{(\eta_{\text{эф}} + \eta_{\text{эф}}^1)}{2} \right] \times 100, \quad (\text{a})$$

где  $\eta_{\text{эф}}$  и  $\eta_{\text{эф}}^1$  — эффективная вязкость суппозитория в рамках параметров эксперимента: температура  $t, ^\circ\text{C}$  ( $t', ^\circ\text{C}$ ), градиенты скорости сдвига  $D_r, \text{c}^{-1}$  ( $D_r', \text{c}^{-1}$ ) и времени от начала приложения нагрузки (градиента скорости сдвига) к исследуемому образцу  $r, \text{c}$  ( $r', \text{c}$ ).

Испытуемую суппозиторную массу, подготовленную для изготовления и фасования, помещают в измерительную ячейку вискозиметра Reotest II, снабженного полуавтоматическим самопишущим устройством. Используют измерительную систему, состоящую из двух коаксиально расположенных цилиндров, и варьируя величины скоростей сдвига, возрастающие поэтапно от  $5,4 \text{c}^{-1}$  до  $145,8 \text{c}^{-1}$  и убывающей от  $145,8 \text{c}^{-1}$  до  $5,4 \text{c}^{-1}$ . Обеспечивая необходимые температуры измерения  $37^\circ\text{C}$  и  $42^\circ\text{C}$  путем термостатирования измерительной системы, измеряют величину эффективной вязкости  $\eta_{\text{эф}1}$  и  $\eta_{\text{эф}2}$  при изменении градиента скорости сдвига в процессе испытания в интервале от  $5,4 \text{c}^{-1}$  до

145,8 с<sup>-1</sup>, конкретно при  $D\tau'_1 = 16,2$  с<sup>-1</sup> и  $D\tau'_2 = 81,0$  с<sup>-1</sup> температуре 37 °С и 42 °С, времени после начала приложения нагрузки к испытываемому образцу  $\tau_1 = 5,0$  с, и  $\tau_1 = 60,0$  с, и величину эффективной вязкости  $\eta_{эф1}$  и  $\eta_{эф2}$  при измерении градиента скорости сдвига в процессе испытания от 145,8 с<sup>-1</sup> до 5,4 с<sup>-1</sup>, конкретно при  $D\tau'_1 = 16,2$  с<sup>-1</sup> и  $D\tau'_2 = 81,0$  с<sup>-1</sup> и температуре 37 °С и 42 °С и времени  $\tau_1 = 5,0$  с, и  $\tau_1 = 60,0$  с.

### Количественное определение. 1. Пантогам.

Одну свечу (точная навеска) помещают в колбу для титрования вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл теплой воды. Основу расплавляют при перемешивании на водяной бане (40—50 °С), прибавляют 10 мл гексана, аккуратно перемешивают круговыми движениями, не допуская интенсивного встряхивания, в течение 3—5 мин., поддерживая температуру в колбе около 40 °С. Прибавляют 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,05 г индикаторной смеси эриохрома черного Т. Содержимое колбы перемешивают еще в течение 2—3 мин и титруют 0,05 М раствором трилона Б до ярко-голубой окраски водного слоя. Содержимое колбы перед титрованием не остужают, начальная температура титрования около 35 °С.

Содержание пантогама в лекарственной форме определяют по формуле:

$$x = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot R}{a}, \quad (\text{б})$$

где  $V$  — объем трилона Б, пошедшего на титрование;  $K$  — поправочный коэффициент;  $T$  — титр определяемого вещества;  $R$  — масса лекарственной формы;  $a$  — навеска лекарственного препарата.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,02523 г пантогама, которого в препарате должно быть от 0,19 до 0,21 г ( $\pm 5\%$  от номинального), считая на среднюю массу суппозитория.

**2. Кислота янтарная.** Количественное содержание кислоты янтарной определяют сравнением площадей пиков на хроматограмме исследуемых образцов с площадью пика РСО кислоты янтарной и, соответственно, расчетами по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot m \cdot 500}{S_0 \cdot a \cdot 500} = \frac{S \cdot a_0 \cdot m}{S_0 \cdot a}, \quad (\text{в})$$

где  $S$  — площадь пика кислоты янтарной на хроматограмме испытываемого раствора;  $S_0$  — площадь пика кислоты янтарной на хроматограмме стандартного раствора;  $a$  — навеска суппозитория, в граммах;  $a_0$  — навеска стандартного образца кислоты янтарной, в граммах;  $m$  — средняя масса суппозитория, в граммах.

Условия хроматографирования аналогичны вышеприведенным при определении подлинности суппозитория.

### Примечание. Приготовление испытываемого раствора из суппозитория.

Одну свечу (точная навеска) помещают в колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл теплой воды. Основу расплавляют при перемешивании на водяной бане (40—50 °С) в течение 3—5 мин, поддерживая температуру в колбе около 40 °С. Затем содержимое колбы охлаждают, осажая твердый жир на стенках колбы. Полученное извлечение фильтруют через плотный бумажный фильтр «синяя лента» (ТУ 6-09-1678-86), отбрасывая первые 15 мл фильтрата.

Последовательно, не менее 3 раз, хроматографируют испытываемый раствор и раствор рабочего стандартного образца (РСО) кислоты янтарной.

Содержание кислоты янтарной, в граммах ( $X$ ), рассчитывают по формуле (в).

Приготовление подвижной фазы, раствора РСО кислоты янтарной и проверку пригодности хроматографической системы проводили как описано выше. Содержание кислоты янтарной в препарате должно быть от 0,19 до 0,21 г ( $\pm 5\%$  от номинального), считая на среднюю массу суппозитория.

**Упаковка.** По 10 суппозитория в контурной ячейковой упаковке ПВХ/ПВХ типа Rotoplast («Sargong», Италия) или фольге алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ 745—79 или импортной, разрешенной МЗ РФ.

1 ячейковая упаковка с инструкцией по применению в пачке из картона коробочного марки А по ГОСТ 12303-80.

Пачки помещают в групповую упаковку.

Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.

**Маркировка.** На контурной упаковке указывают: торговое название препарата на русском языке с предупредительной маркировкой (®); лекарственная форма; номер серии; срок годности; предприятие-изготовитель и товарный знак.

На пачке указывают наименование предприятия-изготовителя, его адрес, торговое название препарата на русском языке с предупредительной маркировкой (®), лекарственную форму, товарный знак, регистрационный номер, информация о составе, количество суппозитория в упаковке, номер серии, дата изготовления, срок годности (годен до), условия хранения и условия отпуска из аптек, предупредительная надпись «хранить в местах, недоступных для детей», способ применения, штрих-код EAN.

Графическое оформление транспортной тары по ГОСТ 14192-96.

**Транспортирование.** В соответствии с ГОСТ 17768-90.

**Хранение.** В прохладном, защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.

**Срок годности.** 2 года.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пантогам: двадцатилетний опыт применения в психоневрологии / Сборник статей под ред. В. Н. Краснова, В. И. Гунара, В. М. Копелевича. — М. — 1998. — 170 с.
2. Воронина Т. А. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы / Т. А. Воронина, С. Б. Серединин // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1998. — №4. — С.3—9.
3. Андреев Б. В. Ноотропные средства / Б. В. Андреев. — Мир Медицины, 1998. — №8. — С. 25—28.
4. Разработка и стандартизация лекарственных форм кальциевой соли D-(+)-гомопантотеновой кислоты для педиатрической практики / Н. С. Назаренко [и др.] // Фармация. — 2009. — №6. — С. 19—22.

5. Разработка комплексного ноотропного средства на основе пантогама и кислоты янтарной / А. И. Сливкин [и др.] // Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. — 2010. — №1. — С. 170—176.

6. Разработка состава, технологии изготовления и стандартизации ректальных суппозиториях на основе пантогама и кислоты янтарной. В. Ф. Дзюба [и др.] // Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. — 2010. — №2. — С. 144—149.

7. Разработка методов стандартизации ноотропных препаратов с использованием физико-химических методов / В. Ф. Дзюба [и др.] // Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. — 2011. — №1. — С. 177—185.

8. Сравнительное изучение стабильности мягких лекарственных форм ноотропного действия — суппозиториях / Д. А. Сливкин [и др.] // Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. — 2012. — №1. — С. 220—229.

9. Стандартизация детской лекарственной формы «суппозитории с винпоцетином» / В. Ф. Дзюба [и др.] // Фармация. — 2009. — №7. — С. 14—16.

10. Патент на изобретение №2330282 / Н. С. Назаренко [и др.] от 27.07.2008 // Бюллетень. — 2008. — №21. — С. 74.

---

*Сливкин Денис Алексеевич* — аспирант Российского университета дружбы народов; e-mail: slivkindenis@hotmail.com

*Slivkin Denis A.* — PhD student, Russian State University of Friendship; e-mail: slivkindenis@hotmail.com

*Дзюба Валентина Филипповна* — доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, к.фарм.н., доцент; e-mail: dzuba.pharm@mail.ru

*Dzuba Valentina P.* — docent of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; PhD; e-mail: dzuba.pharm@mail.ru

*Турбина Елена Юрьевна* — ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ; e-mail: turbina@pharm.vsu.ru

*Turbina Elena Yu.* — assistant of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; e-mail: turbina@pharm.vsu.ru

*Суслина Светлана Николаевна* — доцент медицинского факультета Российского университета дружбы народов, доцент, к.фарм.н.; e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru

*Suslina Svetlana N.* — docent of the medical faculty Russian State University of Friendship, PhD; e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru

*Сливкин Алексей Иванович* — зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, д.фарм.н., профессор; e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

*Slivkin Alexsey Y.* — professor head of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; PhD; e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

*Смирных Александр Александрович* — ассистент, к.т.н., Воронежский государственный университет инженерных технологий; e-mail: aas\_07@mail.ru

*Smirnukh Alexander A.* — senior lecturer, PhD, Voronezh State Academy of Technology; e-mail: aas\_07@mail.ru