

TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR

ELABORAREA METODEI DE DOZARE A FENOBARBITALULUI ÎN CAPSULE OPERCULATE PENTRU COPII

Solonari Rodica

Catedra Tehnologia medicamentelor

IP USMF „Nicolae Testemițanu“

Rezumat

A fost elaborată metoda spectrofotometrică de dozare a fenobarbitalului în capsule operculate (5 mg), fiind o metodă exactă, specifică, reproductibilă avînd o eroare relativă de $\pm 1,84\%$. Metoda spectrofotometrică se recomandă de a fi inclusă în monografia farmacopeică temporară la *Capsule fenobarbital 5 mg*, la compartimentul dozare.

Development of method for phenobarbital dosing in operculated capsules for children.

Summary

A spectrophotometric method was developed for the dosage of Phenobarbital in operculated capsules (5 mg). This is an exact, specific, reproducible method, having a relative error of $\pm 1.84\%$. The spectrophotometric method is recommended to be included in the temporary pharmacopoeial monograph on Phenobarbital Capsules 5 mg at the dosing compartment.

Introducere

Fenobarbitalul este utilizat ca antiepileptic și anticonvulsivant, mai frecvent, în pediatrie. Este un medicament de prima linie în prevenirea convulsiilor recidivante hipertermice ale sugarilor după administrarea vaccinilor [1, 3]. Fenobarbitalul este prescris de către medicii de familie sau neonatologi cu 3 zile înainte, și 2 zile după vaccinare, în doze de 5 mg/kg/zi. De asemenea, este utilizat ca adjuvant în fototerapia icterului neonatal, contribuind la metabolizarea bilirubinei prin inducție enzimatică [7]. Reieșind din situația că, fenobarbitalul este fabricat de către producători doar sub formă de comprimate în doze neacceptabile pentru copii, a fost elaborată formula și tehnologia capsulelor operculate cu fenobarbital în doze de 5 mg, destinate copiilor [6]. În vederea standardizării formei farmaceutice a fost pus scopul de a elabora o metodă sensibilă, exactă și adecvată de dozare a fenobarbitalului [2,4,5].

Materiale și metode

Au fost cercetate patru serii de capsule operculate cu fenobarbital. Pentru elaborarea metodei spectrofotometrice de dozare a fost utilizat spectrofotometrul „FT/IR – 4100TypeA”.

Rezultate și discuții

Metoda spectrofotometrică.

Spectrofotometria de absorbție în ultraviolet a fost folosită pentru identificarea și dozarea fenobarbitalului din componența capsulelor în doză de 5 mg. Spectrul de absorbție a fenobarbitalului în soluție bazică (tampon borat cu pH-ul ajustat la 10) prezintă 2 maxime de absorbție, la $\lambda=205$ nm și $\lambda=240$ nm. Avînd în vedere că, în jurul valorii de 200 nm foarte multe substanțe absorb lumina, în

calitate de lungime de undă analitică a fost selectată $\lambda=240$ nm. Pentru elaborarea metodei de dozare la început a fost stabilit intervalul de concentrații ale fenobarbitalului în care se observă respectarea legii fundamentale de absorbție a radiației electromagnetice.

Tehnica de preparare: Circa 0,05 g fenobarbital (masă exactă) din conținutul capsulelor triturate se trec într-un balon cotate cu capacitatea de 50 ml, se dizolvă în soluție bazică și se aduce până la cotă (sol. A).

În cinci baloane cotate cu capacitatea de 25 ml s-au luat respectiv câte 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; și 0,5 ml sol. A, la care apoi s-a adăugat până la cotă soluție bazică. S-a măsurat absorbanta soluțiilor obținute, la $\lambda=240$ nm, în cuve cu grosimea 10 mm. Ca soluție de referință a servit soluția bazică.

În baza datelor obținute (tab.1), a fost construit graficul dependenței absorbantei fenobarbitalului de concentrația lui (fig.1). Rezultatele obținute demonstrează o dependență liniară a absorbantei în intervalul concentrațiilor de la 0,00001 g/ml până la 0,003 g/ml.

Tabelul 1. Valorile absorbantei soluțiilor standard de fenobarbital în funcție de concentrație

A	0,196	0,412	0,654	0,795	1,125
C, $\mu\text{g/ml}$	4,1	8,2	12,3	16,4	20,5

În baza datelor obținute a fost elaborată metoda spectrofotometrică de dozare a fenobarbitalului în capsule operculate.

Tehnica de preparare: Circa 0,25 g (masă exactă) a pulberii obținute din conținutul a 20 de capsule cu fenobarbital se trec cantitativ într-un balon cotate de 100 ml, se adau-

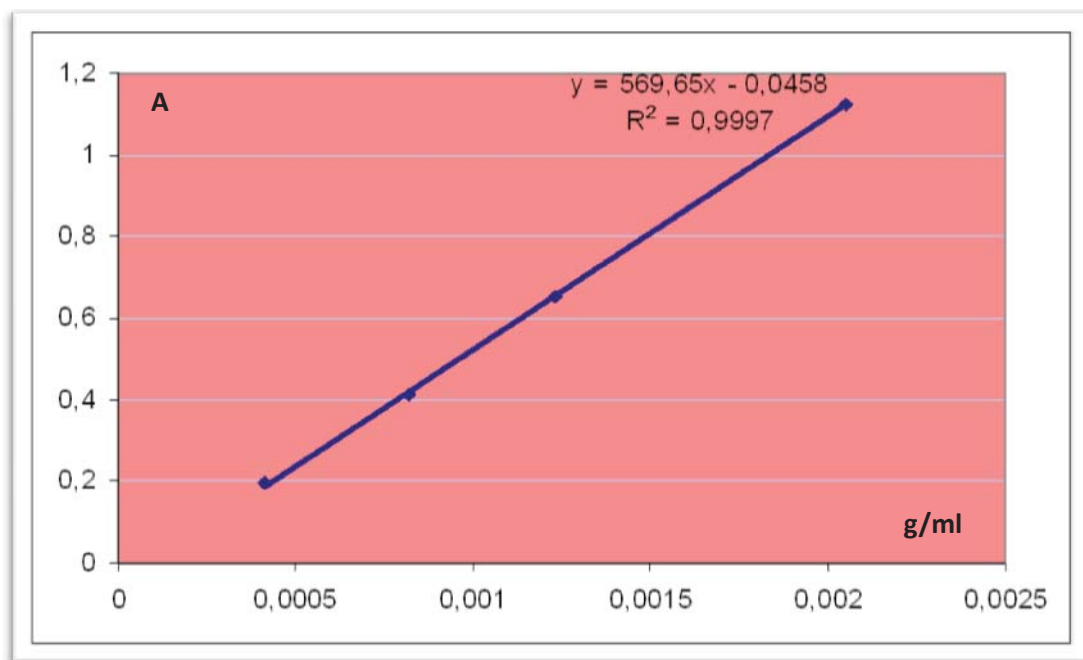


Figura 1. Graficul de etalonare a fenobarbitalului

gă 25 ml soluție bazică, se agită până se obține o suspensie omogenă, se completează cu aceeași soluție până la cotă și din nou se agită.

Soluția se filtrează, îndepărtând primele porțiuni de filtrat (soluția A), 5 ml de soluție obținută se trec într-un balon cotat de 25 ml, se completează cu același solvent până la cotă și se agită (soluția B). Se citește absorbanta soluției examinate la 240 nm la spectrofotometru în cuva de 10 mm, folosind ca soluție de comparare soluția bazică. Paralel se citește absorbanta soluției standard. Conținutul fenobarbitalului se calculează conform formulei:

$$C = \frac{A_{x240} \cdot a_{st} \cdot 1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot P}{A_{st240} \cdot a_x \cdot 100 \cdot 5 \cdot 50} \times \frac{(100 - U_x) \cdot 100}{100 \cdot (100 - U_{st})}, \text{ în care}$$

- C – conținutul fenobarbitalului într-o capsulă, g;
 A_{st240} – absorbanta soluției standard la $\lambda = 240$ nm;
 A_{x240} – absorbanta soluției de analizat la $\lambda = 240$ nm;
 a_{st} – masa standardului luat în lucru, g;
 a_x – masa pulberii luată în lucru, g;
 U_x – umiditatea amestecului de analizat, % (1,35%);
 U_{st} – umiditatea standardului, % (0,29%);

P – masa medie a conținutului capsulelor, g.

Conținutul de fenobarbital într-o capsulă trebuie să se afle în limitele 0,0045 – 0,0055 g.

Notă 1: Prepararea soluției standard de fenobarbital.

0,05 g de fenobarbital (masă exactă) substanță standard se dizolvă în soluție bazică într-un balon cotat de 100 ml (soluție C). 1 ml soluție C se diluează cu soluție bazică până la 50 ml într-un balon cotat (soluție D). Se folosește proaspăt pregătită.

Notă 2. Prepararea soluției bazice utilizată în calitate de solvent.

2,5 g NaCl, 2,85 g tetraborat de sodiu și 10,5 g acid boric se dizolvă în 900 ml apă prin încălzire la $\approx 50^\circ\text{C}$. După răcire se aduce cu apă la 1l, într-un balon cotat. Apoi cu soluție NaOH 1mol/l se ajustează pH-ul până la valoarea = 10.

Determinările au fost repetate de cinci ori și au fost supuse evaluării statistice. Rezultatele determinărilor sunt expuse în tabelul 2. Metoda este exactă și reproductivă. Eroarea nu depășește $\pm 1,84\%$.

Tabelul 2. Rezultatele evaluării statistice a dozării fenobarbitalului în capsule operculate

Conținutul teoretic de fenobarbital într-o capsulă	S-a determinat		Caracteristica metrologică
	g	%	
0,005	0,005002	100,04	$X=0,0049895$ $S^2=0,332 \cdot 10^{-8}$ $Sx=0,576 \cdot 10^{-4}$ $\Delta x=0,916 \cdot 10^{-4}$ $E=1,84$ $A=0,00499 \pm 1,84\%$
0,005	0,004935	98,7	
0,005	0,005065	101,3	
0,005	0,004956	99,56	

Tabelul 3. Rezultatele evaluării statistice a dozării fenobarbitalului prin metoda alcalimetrică

Conținutul teoretic de fenobarbital într-o capsulă	S-a determinat		Caracteristica metrologică
	g	%	
0,005	0,005142	102,84	X=0,004947
0,005	0,004935	98,7	S ² =1,83·10 ⁻⁸
0,005	0,004865	97,3	S _x =1,35·10 ⁻⁴
0,005	0,004847	96,94	Δx=2,15·10 ⁻⁴
			E=±4,35%
			A=0,004947±4,35%

Metoda alcalimetrică (titrarea acido-bazică)

Circa 0,25g (masă exactă) a pulberii obținute din conținutul a 20 de capsule cu fenobarbital se trec cantitativ într-un balon curat. Peste amestec se trec 30 ml alcool etilic de 96% neutralizat în prealabil după timolftaleină. Se agită circa 5 minute, după care se filtrează prin hârtie de filtru. Filtrul și sedimentul se mai clătesc cu cantități mici de etanol de câteva ori. Filtratul obținut se titrează cu soluție NaOH 0,1mol/l până la culoarea albastră, 1ml 0,1 mol/l soluție NaOH corespunde la 0,02322g C₁₂H₁₂N₂O₃.

Determinările au fost repetate de patru ori și au fost supuse evaluării statistice. Rezultatele sunt expuse în tabelul 3. Metoda de dozare alcalimetrică a fenobarbitalului din

componența capsulelor este exactă, specifică și reproducibilă, dar mai puțin exactă decât determinarea spectrofotometrică. Eroarea relativă constituie ± 4,35%.

Concluzii

1. Metoda spectrofotometrică de dozare a fenobarbitalului în capsule operculate (5 mg) este o metodă exactă, specifică, reproducibilă având o eroare relativă de ±1,84%, față de metoda alcalimetrică la care eroarea relativă este mai mare și constituie ±4,35%.

2. Metoda spectrofotometrică se recomandă de a fi inclusă în monografia farmaceutică temporară la *Capsule fenobarbital 5 mg*, la compartimentul dozare.

Bibliografie

- Arroyo-Cabrales L.M. et al. *Use of prenatal phenobarbital in the prevention of subependymal/intraventricular hemorrhage in premature infants*. In: Arch. Med. Res. 1998, Vol.29, no.3, p. 247-251.2.
- Balaescu C., Metode spectrofotometrice aplicate în controlul medicamentelor, Editura medicală, București, 1996.
- Battino D., Estienne M., Avanzini G. *Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I: Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide*. In: Clin. Pharmacokinet., 1995, vol. 29, no.4, p. 257-286.
- Farmacopeea Europeană, Ed. a IV-a, 2002.
- Farmacopeea Română, Ed. a X-a, Editura medicală, București, 2000.
- Solonari R. *Studiul recepturii pulberilor extemporale pentru copii în farmaciile de producere din municipiul Chișinău*. În: Revista Farmaceutică a Moldovei, 2008, nr. 1-2, p. 20-23.
- Touw D. J., Graafland O., Cranendonk A. et al. *Clinical pharmacokinetics of phenobarbital in neonates*. In: European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000, Vol. 12, no. 2, p.111-116.

Depus în redacție – 20 noiembrie 2013
 Acceptat pentru publicație – 15 decembrie 2013