

Рекомендована д.ф.н., професором В.С.Бондарем

УДК 615.246.8:543.42.062:616-073.176

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ТА ЕКСТРАКЦІЙНО-ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛОПЕРАМІДУ

В.В.Болотов, В.Г.Ткаченко

Національний фармацевтичний університет

**Запропонований метод спектрофотометричного визначення лопераміду, який дає можливість визначити його в межах концентрації від 100 мкг до 800 мкг лопераміду у 1 мл розчину. Відносна помилка методу —  $\pm 1,33\%$ . Розроблена методика екстракційно-фотометричного визначення лопераміду на підставі утворення іонного асоціату з кислотним барвником метиловим оранжевим. Методика дозволяє визначати препарат при його вмісті в пробі від 20 мкг до 150 мкг. Відносна помилка методу —  $\pm 2,09\%$ .**

Лоперамід (лопераміду гідрохлорид) — 4-(4-хлорфеніл-4-гідроксипіперидино)-N,N-диметил-2,2-дифенілбутирамід гідрохлорид [8] є  $\mu$ -опіатом і застосовується в якості симптоматичного засобу для лікування гострої та хронічної діареї [5, 6]. Виробляється різними вітчизняними та закордонними фірмами у вигляді капсул (2 мг) та таблеток (2 мг).

При оральному застосуванні лопераміду у щурів LD<sub>50</sub> лопераміду складає 249 мг/кг, у мишей — 149 мг/кг [11]. Вища добова доза лопераміду складає 8 мг [8].

Інтерес до лопераміду в хіміко-токсикологічному відношенні пов'язаний з випадками отруєння цим препаратом, особливо у дітей [7, 9-13]. Однак методи його хіміко-токсикологічного аналізу практично не розроблені.

Серед сучасних методів, які застосовуються у хіміко-токсикологічному аналізі, велика увага приділяється методу спектрофотометрії [1]. У зв'язку з цим ми розробили методику спектрофотометричного визначення лопераміду.

Попередньо нами був знятий УФ-спектр абсорбції лопераміду у 0,1 М розчині кислоти хлороводневої. Спектр знімали на спектрофотометрії СФ-26 у діапазоні довжини хвиль 220-290 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм. Найбільш виражений максимум абсорбції лопераміду спостерігали при 259 нм (див. рис.). Абсорбцію при вказаній довжині хвилі використовували для спектрофотометричного визначення. Для розрахунку вмісту лопераміду в розчинах користувались калібрувальним графіком або рівнянням прямої, яке

було розраховане за допомогою методу найменших квадратів [1]:  $D=0,0012 \cdot C-0,0129$ , де: D — оптична густина розчину; C — вміст лопераміду в 1 мл розчину, мкг. Світлопоглинання розчинів підлягає закону Бугера — Ламберта — Бера в межах концентрацій від 100 мкг до 800 мкг лопераміду в 1 мл розчину. Результати кількісного визначення лопераміду в розчинах за допомогою наведеної методики представлені в табл. 1. Як свідчать дані, наведені в табл. 1, відносна помилка визначення середнього результату становить  $\pm 1,33\%$ .

Одним з методів кількісного визначення, який знайшов широке використання у хіміко-токсикологічному аналізі, є метод екстракційної фотометрії [2, 3].

Ми поставили собі за мету розробити екстракційно-фотометричне визначення лопераміду з використанням кислотного-основного індикатора метилового оранжевого.

Нами встановлено, що 0,1% розчин метилового оранжевого утворює з лоперамідом у середовищі ацетатного буферного розчину з рН 4,6 іонні асоціати, які екстрагуються хлороформом. Так як розчини іонних асоціатів виявилися нестійкими, а їх забарвлення малоінтенсивним, то для посилення чутливості методу утворені іонні асоціати руйнували додаванням до їхніх хлороформних розчинів 1% розчину сірчаної кислоти в абсолютному етанолі. При цьому одержували розчини, які мали значно вищу оптичну густина.

У процесі розробки найефективніших умов визначення були підібрані оптимальні об'єми розчину метилового оранжевого та хлороформу і встановлено, що оптимальне значення кількості 0,1% розчину метилового оранжевого складає 5 мл, а іонні асоціати практично повністю екстрагуються в процесі одноразової екстракції 10 мл хлороформу. Також було підібране оптимальне значення рН буферного розчину та довжина кювети. Для підбору оптимального значення рН буферного розчину нами був виготовлений ряд ацетатних буферних розчинів з рН від 3,0 до 6,0 [4]. Величини рН буферних розчинів контролювали потенціометрично. Найбільш придатне значення рН становить 4,6.

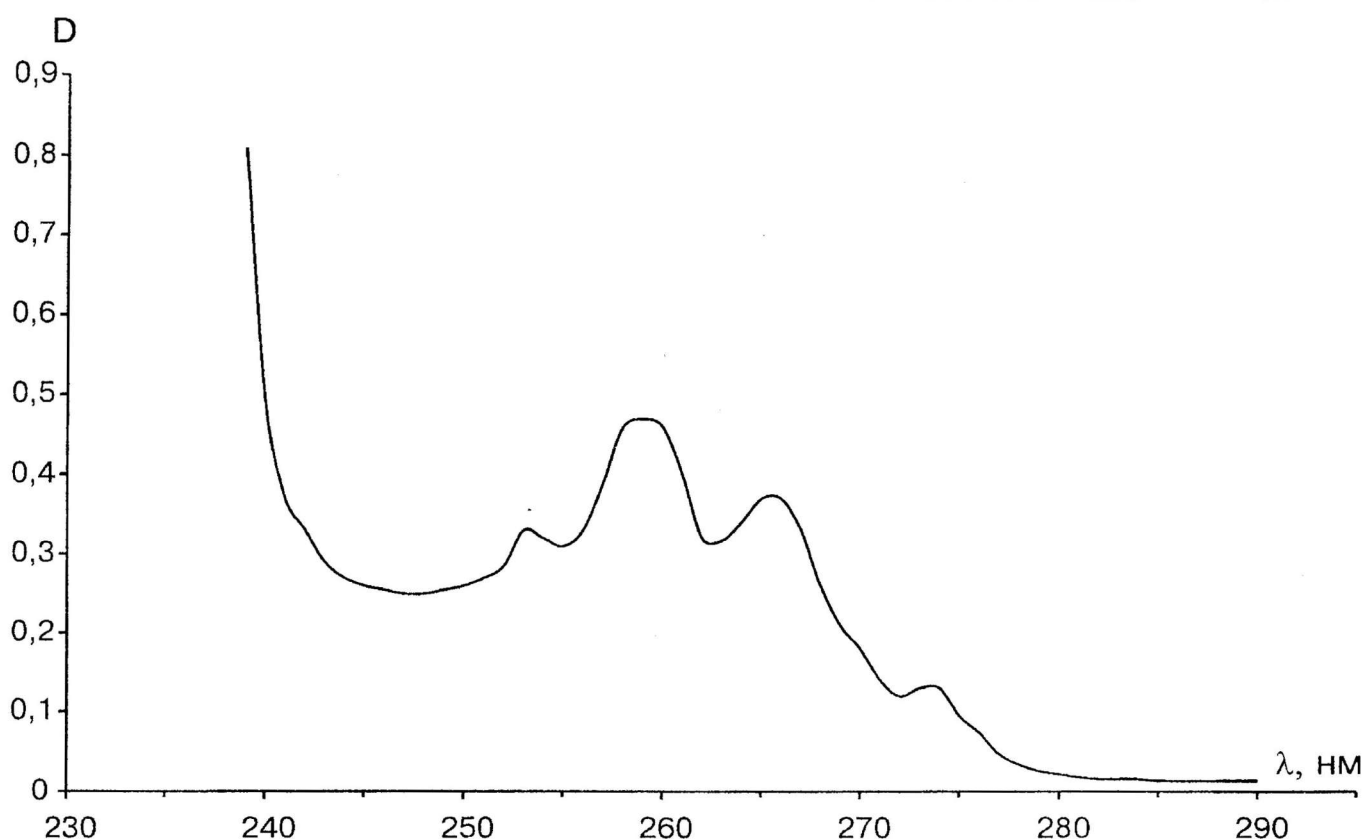


Рис. УФ-спектр лопераміду в 0,1 М розчині кислоти хлороводневої (0,04% розчин).

Для розрахунку вмісту лопераміду в розчинах використовували калібрувальний графік або рівняння прямої, яке було розраховане за допомогою методу найменших квадратів [1]:  $D = 0,0081 \cdot C + 0,0804$ , де: D — оптична густина розчину; C — вміст лопераміду в пробі, мкг. Світлопоглинання розчинів підлягає закону Бугера — Ламберта — Бера в межах концентрацій від 20 мкг до 150 мкг лопераміду в пробі. Результати кількісного визначення лопераміду в розчинах за допомогою наведеної методики представлені в табл. 2. Як свідчать дані, наведені в табл. 2, відносна помилка визначення середнього результату становить  $\pm 2,09\%$ .

Порівняльна оцінка спектрофотометричного та екстракційно-фотометричного методів свідчить про те, що останній метод більш чутливий і тому представляє більший інтерес для хіміко-токсикологічного аналізу.

**Методика побудови калібрувального графіка для спектрофотометричного визначення лопераміду**

У ряд мірних колб місткістю 10 мл вносять по 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 мл стандартного розчину лопераміду у 0,1 М розчині кислоти хлороводневої з концентрацією 1000 мкг препарату в 1 мл і доводять об'єм розчину до мітки 0,1 М розчином кислоти хлороводневої. Після ретельного перемішування визначають оптичну густина одержаних розчинів на спектрофотометрі при довжині хвилі  $\lambda = 259 \pm 2$  нм (кювета з товщиною шару

Таблиця 1

Результати спектрофотометричного визначення лопераміду у розчині

Вміст лопераміду в 1 мл розчину, мкг	Оптична густина	Знайдено лопераміду		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
100	0,11	102,42	102,42	$X = 101,92$ $S = 1,59$ $S_x = 0,56$ $\Delta X = 1,33$ $\epsilon = \pm 1,30\%$ $X \pm \Delta X = 101,92 \pm 1,33$
200	0,24	210,75	105,38	
300	0,35	302,42	100,80	
400	0,47	402,42	100,55	
500	0,59	502,42	100,48	
600	0,72	610,75	101,79	
700	0,84	710,75	101,54	
800	0,97	819,00	102,38	

Таблиця 2

Результати екстракційно-фотометричного визначення лопераміду

Вміст лопераміду в пробі, мкг	Оптична густина	Знайдено лопераміду		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
20	0,24	20,26	101,3	$X = 100,82$ $S = 1,99$ $S_x = 0,89$ $\Delta X = 2,09$ $\epsilon = \pm 2,08\%$ $X \pm \Delta X = 99,49 \pm 2,09$
40	0,41	41,25	103,13	
60	0,55	58,53	97,55	
80	0,74	81,99	102,49	
100	0,89	100,51	100,51	
150	1,29	149,9	99,93	

10 мм); як розчин порівняння використовують 0,1 М розчин кислоти хлороводневої.

#### Методика побудови калібрувального графіка для екстракційно-фотометричного визначення лопераміду

У ділильну лійку вносять 5 мл ацетатного буферного розчину з рН 4,6, 5 мл 0,1% розчину метилового оранжевого та по 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 7,5 мл стандартного розчину лопераміду у хлороформі, в 1 мл якого міститься 20 мкг препарату. До отриманої суміші додають хлороформ до загального об'єму хлороформного шару 10 мл. Суміш у ділильній лійці струшують протягом 10 хв за допомогою механічного струшувача і залишають на 10 хв для розділення шарів. Збирають 9 мл хлороформного шару, відкидаючи його перші та останні порції (близько 0,6 мл), і додають до нього 2 мл 1% розчину кислоти сірчаної в абсолютному етанолі. Одержану суміш ретельно перемішують. Оптичну густину одержаного розчину визначають

на фотоелектроколориметрі КФК-2, (світлофільтр з  $\lambda_{\text{эф}} = 540 \pm 10$  нм, кювета з товщиною шару 10 мм). Як розчин порівняння використовують хлороформ. Визначення розчинів, які досліджують, проводять в аналогічних умовах.

#### ВИСНОВКИ

1. Розроблена методика спектрофотометричного визначення лопераміду, яка дає можливість визначати препарат у межах концентрації від 100 мкг до 800 мкг в 1 мл розчину. Відносна помилка визначення середнього результату складає  $\pm 1,33\%$ .

2. Розроблена методика екстракційно-фотометричного визначення лопераміду з використанням у ролі реагента кислотного барвника метилового оранжевого, який утворює з лоперамідом іонні асоціати. Запропонований метод дає можливість визначити від 20 мкг до 150 мкг лопераміду в пробі. Відносна помилка визначення середнього результату складає  $\pm 2,09\%$ .

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Алесковский В.Б., Бардин В.В., Бойчинова Е.С. *Физико-химические методы анализа*. — Л.: Химия, 1988. — 376 с.
2. Болотов В.В., Ахмедов Е.Ю. // *Вісник фармації*. — 1998. — №2. — С. 116-117.
3. Болотов В.В., Баярка С.В. // *Вісник фармації*. — 1996. — №3-4. — С. 35-36.
4. Лурье Ю. Ю. *Справочник по аналитической химии*. — М.: Химия, 1979. — 312 с.
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — 560 с.
6. Awouters F., Megens A., Verlinden M. et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — №38 (6). — P. 977-995.
7. Bhutta T.I., Tachir K.I. // *Lancet*. — 1990. — №7. — P. 363.
8. *British Pharmacopoeia*. — London, 1999. — Vol.1. — P. 883.
9. Minton N.A., Smith P.G. // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. — 1987. — May 30. — P. 1383.
10. Montoya-Cabrera M.A. // *Bol. Med. Hosp. Infant Mex.* — 1987. — №44 (12). — P. 723-725.
11. Schwartz R.H., Rodrigues W.J. // *J. Pediatr.* — 1991. — №118. — P. 656-657.
12. Tan S.H. // *Aust. Paediatr. J.* — 1983. — №19 (1). — P. 55.
13. Weaver L.T., Richmond S.W., Nelson R. // *Arch. Dis. Child.* — 1983. — №58 (7). — P. 568-569.

УДК 615.246.8:543.42.062:616-073.176

#### СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ И ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛОПЕРАМИДА

В.В.Болотов, В.Г.Ткаченко

Предложен метод спектрофотометрического определения лоперамида, который даёт возможность определять от 100 мкг до 800 мкг лоперамида в 1 мл раствора. Относительная ошибка метода  $\pm 1,33\%$ . Разработана методика экстракционно-фотометрического определения лоперамида на основе образования ионного ассоциата с кислотным красителем метиловым оранжевым. Методика позволяет определить препарат при его содержании в пробе от 20 мкг до 150 мкг. Относительная ошибка метода  $\pm 2,09\%$ .

UDC 615.246.8:543.42.062:616-073.176

#### SPECTROPHOTOMETRIC AND EXTRACTION-PHOTOMETRIC DETERMINATION OF LOPERAMIDE

V.V.Bolotov, V.G.Tkachenko

It has been suggested the method of loperamide spectrophotometric determination which allows to determine from 100 mkg to 800 mkg of loperamide in 1 ml of solution. The relative error of the method is  $\pm 1,33\%$ . We have also elaborated the method of loperamide extraction-photometric determination on the basis of ionic associate formation with methyl orange acid stain. This method allows to determine the preparation in a sample with its content from 20 mkg to 150 mkg. The relative error of the method is  $\pm 2,09\%$ .