

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 615.218:54.062:542.61

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТА ЕКСТРАКЦІЯ ЛОРАТАДИНУ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД рН СЕРЕДОВИЩА

О.Б.Поляк, В.С.Бондар

Національний фармацевтичний університет

Розроблена методика кількісного визначення лоратадину в етанолі за допомогою УФ-спектрофотометрії. Вивчена ефективність екстракції лоратадину хлороформом, діетиловим ефіром, бензолом, чотирихлористим вуглецем та гексаном з водних розчинів при різних значеннях рН середовища. Встановлено, що лоратадин найкраще екстрагується хлороформом з водних розчинів при рН 5,0-6,0 та зовсім не екстрагується гексаном при рН 2,0. Результати досліджень можуть бути використані при хіміко-токсикологічному аналізі лоратадину.

Лоратадин — кларитин — етиловий ефір 4-(8-хлор-5,6-дигідро-11Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-в]піридин-11-ілден)-1-піперидин-карбонової кислоти — новий антигістамінний трициклічний препарат 3-го покоління з пролонгованим ефектом, механізм дії якого пов'язаний з вибірковою блокуванням H₁-гістамінових периферичних рецепторів. З 1994 р. широко використовується у медичній практиці як найефективніший протиалергічний засіб [4, 6, 9, 13]. Крім цього, в 1999 р. було досліджено, що лоратадин виявляє антиаритмічну дію [7].

При внутрішньому введенні щурам ЛД₅₀ лоратадину становить 5000 мг/кг. Проте при перевищенні терапевтичних доз препарату в 2-4 рази у хворих зростає ризик виникнення центральних побічних ефектів. Оскільки лоратадин метаболізується в печінці і виводиться нирками, то у людей похилого віку та в пацієнтів з порушенням функцій цих органів можливе виникнення центральних побічних явищ внаслідок збільшення періоду напіввиведення та кумуляції [2, 8, 10, 11, 15].

У літературі описується випадок спостереження дисритмії з подовженням інтервалу QT, яка супроводжувалася втратою свідомості, у 46-річної жінки після прийому 5 мг лоратадину протягом 5 днів. Після відміни препарату показники електрокардіограми нормалізувалися. Автори публікації зробили висновок про можливість кардіотоксичної дії лоратадину внаслідок прийому в терапевтичних дозах [14].

У хіміко-токсикологічному відношенні лоратадин практично не досліджувався, також відсутні методи кількісного визначення цього препарату, придатні для хіміко-токсикологічного аналізу, не розроблені методи ізолювання лоратадину з об'єктів біологічного походження [3, 12], тому дослідження в цьому напрямку є актуальним.

Мета нашої роботи полягала у визначенні лоратадину за допомогою УФ-спектрофотометрії та вивченні умов його екстракції з водних розчинів в залежності від природи розчинника та рН середовища.

Експериментальна частина

Серед сучасних методів, які застосовуються у хіміко-токсикологічному аналізі, широку увагу приділяють методу спектрофотометрії [12]. У зв'язку з цим ми розробили методику спектрофотометричного визначення лоратадину.

Попередньо нами були зняті УФ-спектри лоратадину в етанолі, 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, хлороформі (концентрація препарату 10 мкг/мл). Спектри знімали на спектрофотометрі СФ-26 у діапазоні довжин хвиль 220-310 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм.

Встановлено, що в усіх вивчених розчинах лоратадин в області довжин хвиль 220-310 нм має характерні смуги поглинання. При цьому в різних розчинниках спостерігається різний максимум поглинання: в етанолі — при 244±2 нм, в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої — при 272±2 нм і у хлороформі — при 260±2 нм.

Для кількісного визначення лоратадину ми використовували дані спектра в етанолі, тому що спектр в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої не має чітких максимумів, а з хлороформними розчинами незручно працювати через його леткість.

Для розрахунку вмісту лоратадину в розчинах користувались градувальним графіком або рівнянням прямої, яке було розраховане за допомогою методу найменших квадратів [1]:

$$D = 0,045561C + 0,011817,$$

де: D — оптична густина розчину;

C — вміст лоратадину в пробі, мкг (коефіцієнт кореляції $r = 0,9995$).

Таблиця

Результати спектрофотометричного визначення лоратадину в етанолі

Вміст лоратадину в 1 мл розчину, мкг	Оптична густина	Знайдено лоратадину		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
2	0,105	2,0	100,0	$X = 100,11$ $S = 1,92$ $S_x = 0,68$ $\Delta X = 1,60$ $\varepsilon = 1,60\%$ $X \pm \Delta X = 100,11 \pm 1,60$
4	0,195	4,0	100,0	
5	0,242	5,0	100,0	
8	0,385	8,2	102,5	
10	0,451	9,7	97,0	
16	0,749	16,2	101,3	
20	0,905	19,7	98,5	
25	1,163	25,4	101,6	

Світлопоглинання розчинів підлягає закону Бугера — Ламберта — Бера в межах концентрації 2-25 мкг/мл. Результати кількісного визначення лоратадину в розчинах за допомогою наведеної методики представлені на рис. 1 та у таблиці. Відносна помилка визначення середнього результату становить $\pm 1,60\%$.

Градувальний графік для спектрофотометричного визначення лоратадину будували за нижченаведеною методикою.

У мірні колби ємністю 10 мл вносять по 0,1; 0,2; 0,25; 0,4; 0,5; 0,8; 1,0; 1,25 мл стандартного розчину лоратадину в етанолі з концентрацією 200 мкг препарату в 1 мл і доводять об'єм розчину до мітки етанолом. Після ретельного перемішування визначають оптичну густину одержаних розчинів на спектрофотометрі при довжині хвилі $\lambda = 244 \pm 2$ нм (кювета з товщиною шару 10 мм); як розчин порівняння використовують етанол.

Розроблені умови кількісного визначення лоратадину були використані нами при вивченні ступеня його екстракції (R) органічними розчинниками з водних розчинів з різним значенням рН.

Для роботи використовували розчин лоратадину в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої з концентрацією 200 мкг/мл, універсальну буферну суміш (УБС) з різним значенням рН [5], визначеним за допомогою рН-метра, а також органічні розчинники: хлороформ, діетиловий ефір, бензол, чотирихлористий вуглець, гексан.

У ділительні лійки вносили по 9 мл УБС з відповідним значенням рН, 1 мл розчину лоратадину в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої з концентрацією 200 мкг/мл та 10 мл органічного розчинника. Ділительні лійки вміщували в апарат для збовтування, яке проводили протягом 10 хв, а потім їх залишали стояти протягом 10 хв для відділення водного шару від фази органічного

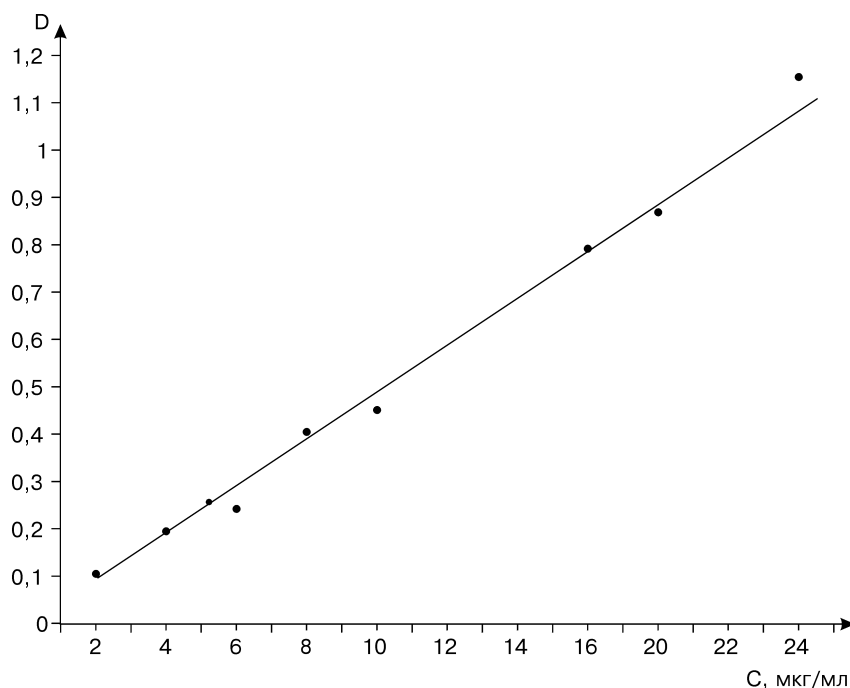


Рис. 1. Градувальний графік для кількісного визначення лоратадину.

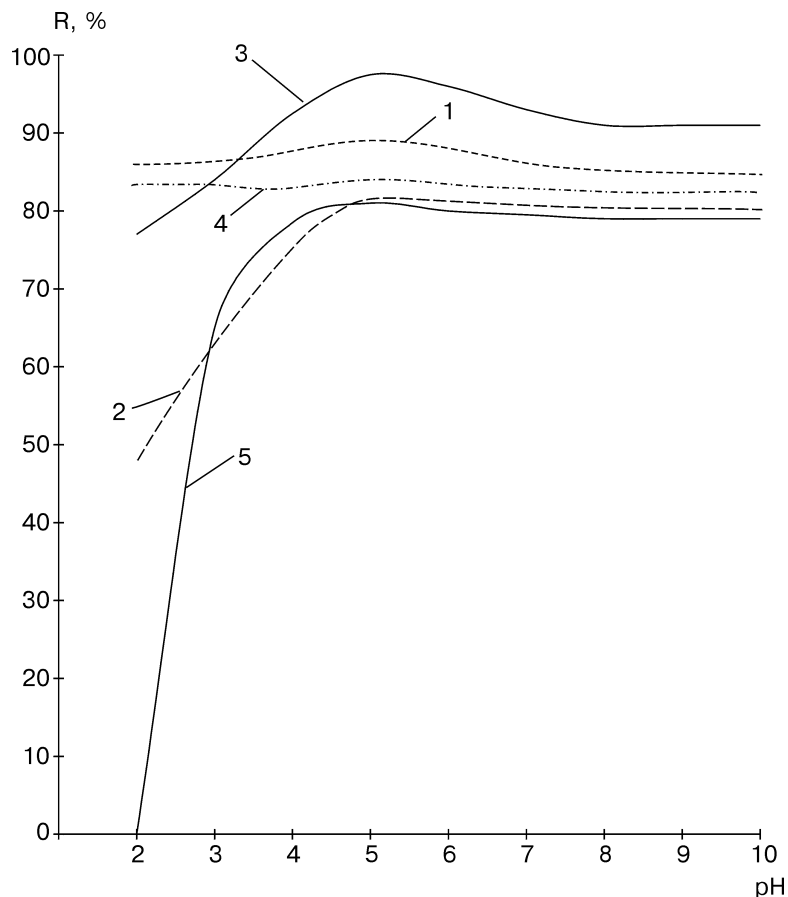


Рис. 2. Залежність ступеня екстракції лоратадину (R, %) від рН середовища та природи органічного розчинника: 1 — хлороформу; 2 — діетилового ефіру; 3 — бензолу; 4 — чотирихлористого вуглецю; 5 — гексану.

розчинника. Відокремлювали шар органічного розчинника в фарфорову чашку, розчинник випаровували на водяній бані при температурі 40-50°C (діетиловий ефір — при кімнатній температурі). До сухих залишків додавали по 10 мл етанолу, перемішували протягом 10 хв і в отриманих розчинах визначали кількість екстрагованого лоратадину за допомогою спектрофотометра СФ-46 та побудованого градуювального графіка. При відділенні органічного розчинника через шар безводного натрію сульфату спостерігали зменшення ступеня екстракції на 5-6% за рахунок процесів сорбції.

Було встановлено, що лоратадин екстрагується використаними органічними розчинниками як з кислого, так і з лужного середовища. Область максимальної екстракції для більшості розчинників спостерігається при рН 5-6 (рис. 2).

Одержані дані свідчать про те, що оптимальними розчинниками для екстракції лоратадину в процесі виділення його з об'єктів біологічного походження є бензол та хлороформ. Кількість лоратадину, виділеного бензолом та хлорофор-

мом, становить 97,5% (при рН 5) та 88,0% (при рН 5) відповідно. У своїх подальших дослідженнях ми будемо використовувати хлороформ, оскільки бензол проявляє токсичні властивості.

Враховуючи те, що гексан не екстрагує лоратадин з водних розчинів, які мають рН 2, його можна використовувати для очистки водних витяжок, які містять препарат.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена методика кількісного визначення лоратадину за допомогою УФ-спектрофотометрії дозволяє визначити препарат у межах концентрації 2-25 мкг/мл в етанолі. Відносна помилка визначення середнього результату складає $\pm 1,60\%$.

2. Ефективність екстракції лоратадину з водних розчинів залежить від рН середовища та природи органічного розчинника: найкраще екстрагується хлороформом з розчинів, які мають рН 5,0-6,0 (87,0-88,0%), і не екстрагується гексаном при рН 2.

3. Результати досліджень можуть бути використані при хіміко-токсикологічному аналізі лоратадину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алесковский Б.В., Бардин В.В., Байчинова Е.С. *Физико-химические методы анализа*. — Л.: Химия, 1988. — 376 с.

2. Бертран Г. Катцунг. *Базисная и клиническая фармакология*. — М.: Бином, 1998. — Т. 1. — 611с.
3. Болотов В.В., Стадніченко Е.І., Бондар В.С. *Посібник до практичних занять з токсикологічної хімії*. — Х.: Основа, 1997. — 165 с.
4. Гуцин И.С. // *Терапевт. архив*. — 1997. — №10. — С. 27-34.
5. Лурье Ю.Ю. *Справочник по аналитической химии*. — М.: Химия, 1979. — 312 с.
6. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: В 2-х томах*. — Х.: Торсинг, 1998. — Т. 1. — 543 с.
7. Пат. 6110927 США, МПК⁷ А 61 К 31/44. *Loratadine for use as an antiarrhythmics* / Pfizer Inc., Buckland Guy, Friedrich Tilman, Satler Carol A. — №09/342007. — Заявл.: 26.06.1999. Оpubл.: 29.08.2000.
8. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств*. / Под ред. Ю.Ф.Крылова. — М.: РЛС, 2001, 2000. — 1504 с.
9. Спасов А.А., Черников М.В. // *Хим.-фарм. журн.* — 2000. — №8. — С. 3-15.
10. Федулова И.В., Гладкова Л.В., Бабиоглу Д.И. // *Фармаком*. — 2001. — №3. — С. 57-66.
11. Varenholts A.H., McLeod D.C. // *Drug Intell. Clin. Pharm.* — 1989. — Vol. 23. — P. 445-450.
12. *Clarke's isolation and identification of drugs. Second Edition.* / Consulting Edition A.S.Moffat. — London: The Pharmaceutical Press, 1986. — 1223 p.
13. Gambardella R.A. // *J. Intern. Med. Research*. — 1993. — Vol. 21. — P. 268-275.
14. Hoffman R.J., de Souza I., Stetz J.E. et al. // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2001. — Vol. 39, №5. — P. 505.
15. Quercia R.A., Broisman L. // *Hosp. Formul.* — 1993. — Vol. 28. — P. 137-153.

УДК 615.218:54.062:542.61

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭКСТРАКЦИЯ ЛОРАТАДИНА ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ pH СРЕДЫ

О.Б.Поляк, В.С.Бондарь

Разработана методика количественного определения лоратадина в этаноле с помощью УФ-спектрофотометрии. Изучена эффективность экстракции лоратадина хлороформом, диэтиловым эфиром, бензолом, четыреххлористым углеродом и гексаном из водных растворов при разных значениях pH среды. Определено, что лоратадин лучше всего экстрагируется хлороформом из водных растворов при pH 5,0-6,0 и совсем не экстрагируется гексаном при pH 2,0. Результаты исследований могут быть использованы при химико-токсикологическом анализе лоратадина.

UDC 615.218:54.062:542.61

QUANTITATIVE DETECTION AND EXTRACTION OF LORATADINE BY ORGANIC SOLVENTS FROM AQUEOUS SOLUTIONS IN DEPENDENCE OF pH MEDIUM

O.B.Polyak, V.S.Bondar

The technique of quantitative detection of loratadine in ethanol with the help of UV-spectrophotometry has been developed. The efficiency of loratadine extraction by chloroform, ether, benzol, four-chloride carbon and hexan from aqueous solutions has been investigated at different meanings of pH medium. It has been determined, that loratadine is extracted the best by chloroform from aqueous solutions at pH 5,0-6,0 and is not extracted by hexan at pH 2,0. The results of researches can be use for chemical and toxicological analysis of loratadine.