

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На тему « Розробка методики кількісного спектрофотометричного визначення у видимій області діючої речовини лоратадин у таблетках.

Виконала: здобувачка вищої освіти 5-го курсу, групи 118Ф1Б
напряму підготовки 226 Фармація, промислова фармація

Приймак Олена Миколаївна

Керівник: доцент кафедри аналітичної, фізичної та колоїдної
хімії , кандидат хімічних наук, Гождзінський С.М.

Рецензент: Доцентка кафедри хімії ліків та лікарської
токсикології, к.фарм.н., Нароха Віолета Петрівна

Київ – 2026

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Синтез лоратадину, фізико-хімічні властивості, ідентифікація та кількісне визначення.	8
1.1. Синтез та властивості лоратадину.	8
1.2. Механізм дії та метаболізм лоратадину.	9
1.3. Методи, які були використані у роботі.	10
1.3.1. Спектрофотометричне визначення з БКЗ.	10
1.3.2. Ацидиметричне титрування у неводному середовищі з потенціометричним визначенням точки еквівалентності.	12
Розділ 2. Експериментальна частина.	14
2.1. Матеріали та методи.	14
2.1.1. Мета дослідження.	14
2.1.2. Об'єкти дослідження.	14
2.1.3. Посуд та обладнання.	15
2.1.4. Реактиви.	15
2.1.5. Приготування розчинів.	16
2.1.6. Методика кількісного спектрофотометричного визначення лоратадину у стандартних розведених розчинах та Зразках.	18
2.1.7. Методика кількісного ацидиметричного визначення лоратадину у Зразках.	18

Розділ 3. Результати роботи та їх обговорення.	19
3.1. Вивчення оптимальних умов спектрофотометричного визначення лоратадину.	19
3.2. Побудова градуювального графіка.	21
3.3. Кількісне спектрофотометричне визначення у видимій області діючої речовини лоратадин у Об'єктах дослідження.	23
3.4. Вивчення стабільності розчинів у залежності від часу.	24
3.5. Кількісне визначення діючої речовини лоратадин ацидиметричним титруванням з наступним визначенням точки еквівалентності потенціометрією.	27
Висновки.	29
Список використаних джерел.	30
Додатки.	36
Анотація (Summary).	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВКР – випускна кваліфікаційна робота

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ССС – серцево-судинна система

ЦНС – центральна нервова система

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

СФБ – сульфоталеїнові барвники

БКЗ – сульфоталеїновий барвник бромкрезоловий зелений

ГГ – градувальний графік

ЛЗ – лікарський засіб

ДФУ – державна фармакопея України

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia

г – грам

мл – мілілітр

нм – нанометр

ВСТУП

Алергією називають патологічний стан організму, який пов'язаний зі зміною чутливості до певних чужорідних речовин (алергенів, найчастіше – речовин білкової природи). Найпоширенішими ознаками алергії є слабкість, головний біль, проявами алергії є риніт, почервоніння, набряки, сльозотеча тощо [1], Рисунок 1:



Рисунок 1. Симптоматичні прояви алергії. Фото сайту <https://mc-alternativa.com.ua>.

Протиалергійними (антигістамінними) препаратами називають лікарські засоби, які мають властивість блокувати H – рецептори [2-3].

Розрізняють три типи (H1, H2 та H3) рецепторів:

Тип H1. Рецептори знаходяться у гладких м'язах бронхів та кишечника, артерій та судин, у нейронах центральної нервової системи.

Тип H2. Рецептори знаходяться у парієтальних клітинах слизової оболонки шлунку, у жирових клітинах, лейкоцитах.

Тип H3. Рецептори знаходяться у нейронах центральної нервової системи, у шлунково-кишковому тракті, у верхніх дихальних шляхах.

Існує три покоління антигістамінних препаратів. До I-го покоління відносять неселективні блокатори короткочасної дії (від 4 до 8 годин),

відмічається їх значна небажана побічна дія на ШКТ, ЦНС. Препарати II покоління вже не мають побічний седативний ефект, мають тривалу дію, але впливають на ССС. Препарати III покоління є активними метаболітами препаратів II покоління, блокують медіатори алергії, використовуються при тривалій терапії.

Препарат лоратадин [3] відноситься до антигістамінних засобів II покоління системного застосування, є препаратом довготривалої дії зі швидким ефектом. Клінічні дослідження показали, що дія препарату триває майже добу, лоратадин (Рисунок 2) не впливає на ЦНС, не спричиняє звикання:

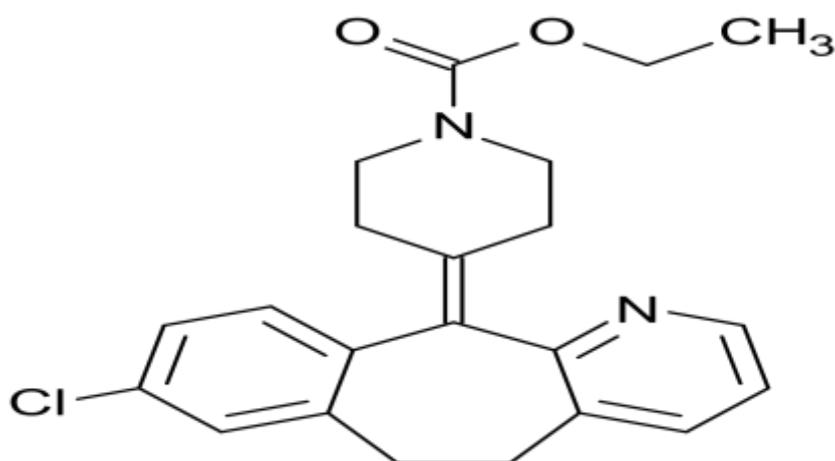


Рисунок 2. Лоратадин [3].

Актуальність теми: Враховуючи вищенаведене, розробка та апробація нових методик кількісного визначення діючої речовини лоратадин у таблетках є актуальними.

Мета: Розробити та виконати апробацію методики спектрофотометричного визначення у видимій області діючої речовини лоратадин у таблетках.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати фізико-хімічні, фармакологічні властивості лоратадину, механізм дії та метаболізм.
2. Проаналізувати методики ідентифікації та кількісного визначення лоратадину у субстанції та лікарських засобах.
3. Розробити методику кількісного спектрофотометричного визначення у видимій області лоратадину у лікарських засобах, виконати її апробацію та часткову валідацію.
4. Провести ацидиметричне кількісне визначення діючої речовини лоратадин у таблетках з наступним визначенням точки еквівалентності потенціометрією.

Методи дослідження: спектрофотометрія у видимій області, ацидиметрія, потенціометрія, бібліосемантичний метод.

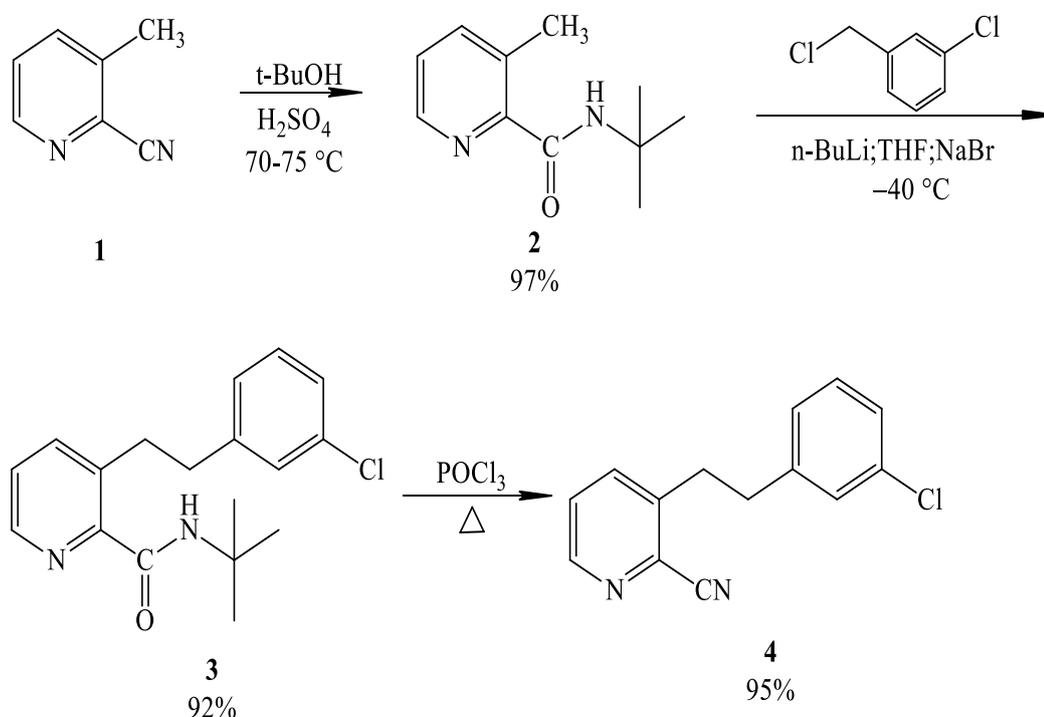
Апробація результатів дослідження. Результати роботи були представлені на VI Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Planta+. Наука, практика та освіта». Київ, Україна, 23 січня 2026 р.

Структура роботи. Робота представлена на 42 сторінках, додатків -2, рисунків- 9, таблиць- 6.

ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Синтез лоратадину, фізико-хімічні властивості, ідентифікація та кількісне визначення.

1.1. Синтез та властивості лоратадину.

Лоратадин (міжнародна назва Ethyl 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]hepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)-1-piperidinecarboxylate [3]) синтезують багатьма напрямками, найбільш відомим є синтез за нижченаведеною схемою[4]:



Лоратадин є білим кристалічним порошком, погано розчиняється у воді, добре – у органічних розчинниках (ацетоні та метанолі). Молярна маса сполуки 282,9 г/моль, лоратадин проявляє поліморфізм.

Ідентифікують сполуку фізико-хімічними методами, кількісно лоратадин згідно ДФУ та Європейської фармакопеї визначають методом неводного титрування (Додаток 1 та Додаток 2) за методикою:

0,3 г наважки розчиняють у 50 мл льодяної етанової кислоти і титрують перхлоратною кислотою (концентрація HClO_4 становить 0,1М) з наступним

потенціометричним визначенням точки еквівалентності, 1 мл кислоти відповідає 38,39 мг доратадину.

У фаховій науковій літературі є методики, які дозволяють кількісно визначати лоратадин методом ВЕРХ (рухома фаза ацетонітрил-ортофосфорна кислота у співвідношенні 35:65, детектування проводять при довжині хвилі 250 нм [5]. Крім того, відомі методики на основі і інших фізико-хімічних методів (капілярний електрофорез, полярографія, обернена тонкошарова хроматографія тощо) [6-25].

1.2. Механізм дії та метаболізм лоратадину.

Препарат лоратадин відноситься до групи трициклічних антигістамінних препаратів і має селективну активність до H1 рецепторів[26-33]. На відміну від препаратів I покоління та відповідно клінічних досліджень лоратадин не має седативної та антихолінергічної дії, має пролонговану дію, значно не впливає на H2 рецептори, майже не змінює життєві функції людини. Терапевтичний ефект виникає після 1 години від прийому і триває добу, розвиток стійкості до препарату не зафіксовано. Препарат має високу біодоступність (прямо пропорційна до дози), швидко всмоктується, зв'язується майже повністю білками крові, ступень абсорбції є високою. Метаболізм відбувається у печінці, продукти метаболізму виводяться з сечею і калом упродовж тижня. Період напіввиведення становить 8 годин. Препарат показано для використання при алергічному реніті та ідіопатичній кропив'янці [26-33].

Небажані побічні реакції.

З боку імунної системи. Дуже рідко фіксується анафілаксія та гіперчутливість.

З боку ЦНС. Зафіксовано випадки запаморочення. Судоми.

З боку ШКТ. Сухість у ротовій порожнині, гастрит.

З боку епітелію. Алопеція.

У хворих, які страждають на алкоголізм, дія лоратадину частково гальмується, біодоступність препарату знижується.

Клінічними дослідженнями було доведено, що лоратадин практично не впливає на ССС, але зафіксовані рідкі випадки тахікардії. Прийом їжі не впливає на клінічний ефект [26-33].

1.3. Методи, які були використані у роботі.

1.3.1. Спектрофотометричне визначення з БКЗ.

Оптичні методи дослідження широко використовуються у аналітичній та фармацевтичній хімії [34-35] як при проведенні ідентифікації, так і при виконанні кількісного визначення АФІ у субстанції та лікарських засобах. Особливо широко у методиках кількісного визначення знайшла своє місце спектрофотометрія оскільки метод є точним, простим та доступним. Розрахунки у спектрофотометрії підпорядковуються Закону Бугера-Ламберта – Бера, який пов'язує величину абсорбції (оптичну густину A) з концентрацією досліджуваного розчину [36]. Оптичну густину A вимірюють спектрофотометрами, у нашій роботі ми використовували SPECORD 200-222 U 214, Рисунок 3:



Рисунок 3. Спектофотометр SPECORD 200-222 U 214.

Концентрацію аналізованої речовини C після вимірювання оптичної густини A визначали через вивчення залежності $A = f(C)$, з використанням градуювального графіка.

При здійсненні досліджень вимірювання абсорбованого світла (визначення оптичної густини A) дослідники враховують, що в інтервалі довжини хвилі 400-760 нм, хімічні речовини, які здатні поглинати пучок монохроматичного світла, характеризуються власним забарвленням. Але, нерідко, у методиках кількісного визначення допускають присутність індикатора, який утворює забарвлені комплекси (іонні асоціати) з діючими речовинами, що, безумовно, збільшує чутливість реакції та покращує результат у визначеннях.

Значимою індикаторною групою у спектрофотометричних методах дослідження є сульффталеїнові барвники (СФБ), зокрема бромкрезоловий зелений (БКЗ), Рисунок 4:



Рисунок 4. СФБ бромкрезоловий зелений.

При розробці методики з БКЗ треба враховувати, що до складу барвника входить фенольний гідроксил, який у лужному середовищі утворює хіноїдну структуру і, відповідно, асоціат жовтого кольору з хімічними сполуками, до складу яких входить Нітроген. Іонні асоціати, до складу яких входить БКЗ, мають властивість екстрагуватися у органічних розчинниках.

1.3.2. Ацидиметричне титрування у неводному середовищі з потенціометричним визначенням точки еквівалентності.

Титрування у неводному середовищі є методом об'ємного аналізу, який застосовується в аналітичній та фармацевтичній практиці за умов утрудненого титрування у водних розчинах сполук зі слабо вираженими кислотними або основними властивостями. При проведенні ацидиметричного титрування, титрантом, як правило, обирають розчин HClO_4 концентрації 0,1М, титрування проводять у середовищі концентрованої етанової кислоти або її ангідриді. Аналізованими розчинами можуть бути сполуки, які проявляють основні властивості. Кінець реакції

(точку еквівалентності) фіксують за допомогою кислотно-основних індикаторів або інструментальними методами, наприклад, потенціометрією.

Потенціометрія заснована на вимірюванні зміни електричних параметрів у розчині. Потенціометричне титрування засноване на вивченні залежності зміни величини електродного потенціалу системи E від об'єму титранту (аналітичний сигнал методу є функцією $E = f(V)$). Цю зміну фіксують іономіром (Рисунок 5), розрахунок після визначення об'єму титранту у точці еквівалентності проводять спираючись на Закон еквівалентів:



Рисунок 5. Іономір лабораторний «И-130».

Розділ 2. Експериментальна частина.

Робота виконана на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця.

2.1. Матеріали та методи.

2.1.1. Мета дослідження.

Метою дослідження була розробка, апробація та часткова валідація методики спектрофотометричного визначення у видимій області спектра діючої речовини лоратадин у твердих лікарських формах.

2.1.2. Об'єкти дослідження.

Об'єктами дослідження (Рисунок 6) ми обрали таблетки, що випускаються фармацевтичною промисловістю України, діючою речовиною у таблетованих формах є лоратадин у кількості 10 мг. Допоміжними речовинами, які входять до складу таблетованих форм є:

Зразок 1.

Лактози моногідрат, крохмаль, кремнію діоксид, повідон, магнію стеарат, натрій кроскармелоза.

Зразок 2.

Лактози моногідрат, крохмаль, кальцію стеарат.

Зразок 1



Зразок 2

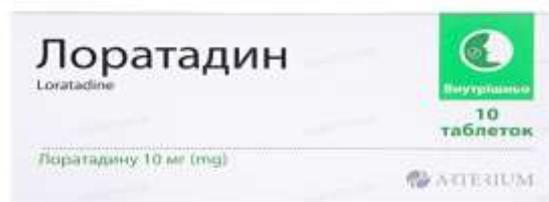


Рисунок 6. Об'єкти дослідження, фото з сайту <https://tabletki.ua>.

2.1.3. Посуд та обладнання.

1. Хімічний посуд першого класу.
2. Терези лабораторні ТВЕ-0,21-0,001-а-2.
3. Порцелянова ступка з товкачиком.
4. Спектрофотометр SPECORD 200-222 U 214 (Рисунок 3).
5. Іонімір лабораторний «И-130» (Рисунок 5) електроди хлоридосрібний R-1-095 та скляний E 520.
6. Магнітний змішувач.

2.1.4. Реактиви.

1. ФСЗ **Loratadine** каталожний номер **L0237**, реєстраційний номер **79794-75-5 CAS**.

2. Розчин БКЗ, ТОВ Сфера Сим, приблизна концентрація 0,5%.
3. Ацетон, х.ч., виробник Хімрезерв.
4. Етанова кислота концентрована.

5. Перхлоратна кислота концентрації 0,1М.

2.1.5. Приготування розчинів.

Приготування стандартного розчину HClO_4 з концентрацією 0,1 М для ацидиметричного титрування.

У мірну колбу на 1 л відбирали 0,9 л концентрованої етанатної кислоти. Піпеткою на 10 мл відбирали 8,5 мл HClO_4 концентрації 70%. Перемішували. До приготованого розчину додавали 30 мл етанатного ангідриду і доводили до позначки концентрованою етанатною кислотою. Перемішували.

Приготування розчину БКЗ приблизної концентрації 0,5%.

Наважку кристалічного БКЗ масою 0,5 г вміщували у мірну колбу на 0,1л, розчиняли в ацетоні.

Приготування розчину ФСЗ лоратадину концентрації 10,0 мг/100 мл.

Наважку масою 100 мг фармакопейного стандартного зразка лоратадину вміщували у мірну колбу на 10 мл. Доводили ацетоном до позначки. Перемішували. Приготований розчин розводили у 10 разів. Для цього приготований розчин вміщували у мірну колбу на 0,1 л і доводили до позначки ацетоном. Перемішували.

Приготування розведених стандартних розчинів лоратадину концентрації 1,5-3,0 мг/100 мл для побудови градуовального графіка (ГГ) та для апробації методики кількісного спектрофотометричного визначення.

Аліквоти розчину концентрації 10,0 мг/100 мл (зазначені у Таблиці 1) відбирали та вміщували у мірні колби на 25 мл, доводили до позначки ацетоном, перемішували:

Таблиця 1. Приготування розведених стандартних розчинів лоратадину.

№	Аліквоти розчину ФСЗ концентрації 10 мг/100 мл, мл	Концентрація розведеного ФСЗ, мг/100 мл
1	3,75	1,5
2	4,25	1,7
3	5,00	2,0
4	5,50	2,2
5	5,75	2,3
6	6,25	2,5
7	7,50	3,0

Приготування розчинів Зразків 1 та 2.

- *Для спектрофотометричного кількісного визначення.*

Готували розчини, концентрація діючої речовини лоратадин у яких становила 10,0 мг/100 мл.

Для цього у порцеляновій ступці розтирали одну таблетку (кожного зразка окремо), вміщували розтертий порошок у мірну колбу на 100 мл, розчиняли у 10 мл ацетону, потім доводили ацетоном до позначки.

- *Для ацидиметричного потенціометричного титрування.*

Для цього у порцеляновій ступці розтирали 40 таблеток (кожного зразка окремо), вміщували розтертий порошок у мірну колбу на 100 мл, розчиняли у 50 мл ацетону. Фільтрували, доводили ацетоном до позначки.

2.1.6. Методика кількісного спектрофотометричного визначення лоратадину у стандартних розведених розчинах та Зразках.

2 мл аналізованого розчину (стандартного розведеного або Зразка, який приготували для спектрофотометричного визначення) вміщували у мірну колбу об'ємом 10 мл, додавали 1 мл розчину БКЗ, приблизна концентрація якого 0,5%, перемішували, доводили до позначки ацетоном, струшували. Компенсаційний розчин готували без розчину лоратадину, величину абсорбції (оптичну густину А вимірювали при довжині хвилі $\lambda = 411\text{нм}$).

Концентрацію діючої речовини лоратадин у Зразках визначали за градууювальним графіком загальновідомими методиками.

2.1.7. Методика кількісного ацидиметричного визначення лоратадину у Зразках.

10 мл приготованого розчину Зразка (п.2.1.5.), кожного окремо, вміщували піпеткою у хімічний стакан для титрування, занурювали до розчину гальванічну пару електродів, вмикали магнітний змішувач та титрували розчином перхлоратної кислоти концентрації 0,1М. Точку еквівалентності визначали потенціометрично аналізуючи залежність $E = f(V(\text{HClO}_4))$, титрування повторювали 5 разів, визначали середній об'єм HClO_4 у точці еквівалентності. Розрахунок маси лоратадину виконували за загальновідомими співвідношеннями, враховуючи розведення:

$$m(\text{loratadine}) = c(\text{HClO}_4)V(\text{HClO}_4)M(\text{loratadine}).$$

Розділ 3. Результати роботи та їх обговорення.

3.1. Вивчення оптимальних умов спектрофотометричного визначення лоратадину.

При проведенні бібліосемантичного аналізу нами був зроблений висновок щодо чисельності різноманітних методик, які були розроблені науковцями з метою кількісного визначення лоратадину. Особливу увагу ми приділили спектрофотометричному методу оскільки точність та доступність методик, які базуються на спектрофотометрії є безперечною. Аналіз літературних джерел дозволив зробити висновок, що сульфопталеїнові барвники, як фотометричні реагенти у видимій спектрофотометрії, займають лідируючу позицію. Крім того, нам імponує, що методики спектрофотометричного визначення, у більшості випадків, уникають стадію екстракції.

При розробці методики розчинник ми обирали, спираючись на дисертаційну роботу Загороднього С. (Запорізький державний медичний університет), Рисунок 7, в якій зазначено, що найбільш чутлива і стабільна абсорбція відбувається в ацетоновому середовищі:

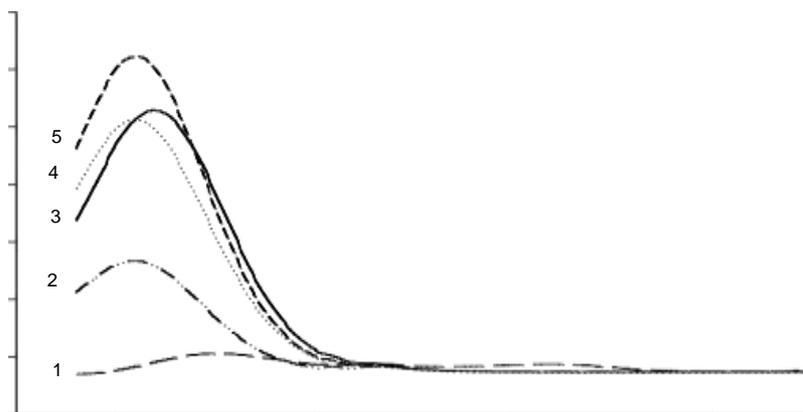


Рисунок 7. Спектри поглинання продуктів реакції лоратадину з БКЗ у метанолі (1), етилацетаті (2), хлороформі (3), ацетонітрилі (4) та ацетоні (5).

Наступним кроком нашого дослідження був аналіз залежності величини оптичної густини A від довжини хвилі $A = f(\lambda)$. Спектр поглинання лоратадину ми вивчали для розведеного стандартного розчину № 7 з концентрацією 3 мг/100 мл в області 350-430 нм. Результати дослідження представлені у Таблиці 2 та для наочності на Рисунку 8:

Таблиця 2. Залежність оптичної густини A від довжини хвилі λ

λ	350	370	390	399	411	420	430
A	0,141	0,207	0.432	0.601	0,731	0,321	0,10

Враховуючи представлені експериментальні дані можна зробити висновок, що найоптимальнішою довжиною спектрофотометричного дослідження є 411 нм:

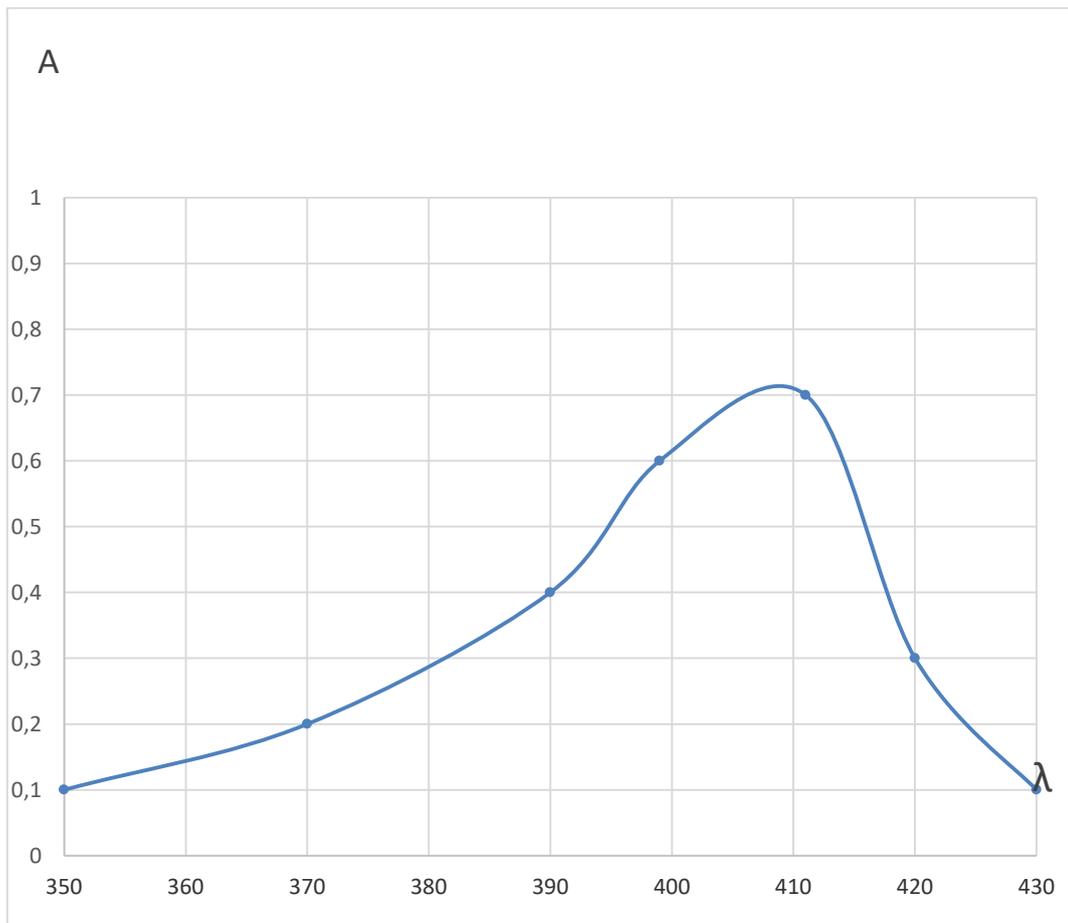


Рисунок 8. Спектр поглинання лоратадину, концентрація розчину 3,0 мг/100 мл.

3.2. Побудова градуувального графіка.

Для кількісного визначення лоратадину у Зразках будували ГГ, тобто досліджували лінійну залежність величини абсорбції (оптичної густини А) від концентрації стандартних розведених розчинів. Результати представляли таблично (Таблиця 3) та у вигляді прямій, Рисунок 9:

Таблиця 3. Величина абсорбції (оптична густина А) стандартних розведених розчинів лоратадину.

№	Концентрація стандартного розведеного розчину лоратадину, мг/ 100 мл	Оптична густина А
1	1,5	0
2	1,7	0,08
3	2,0	0,18
4	2,2	0,27
5	2,3	0,31
6	2,5	0,4
7	3,0	0,61

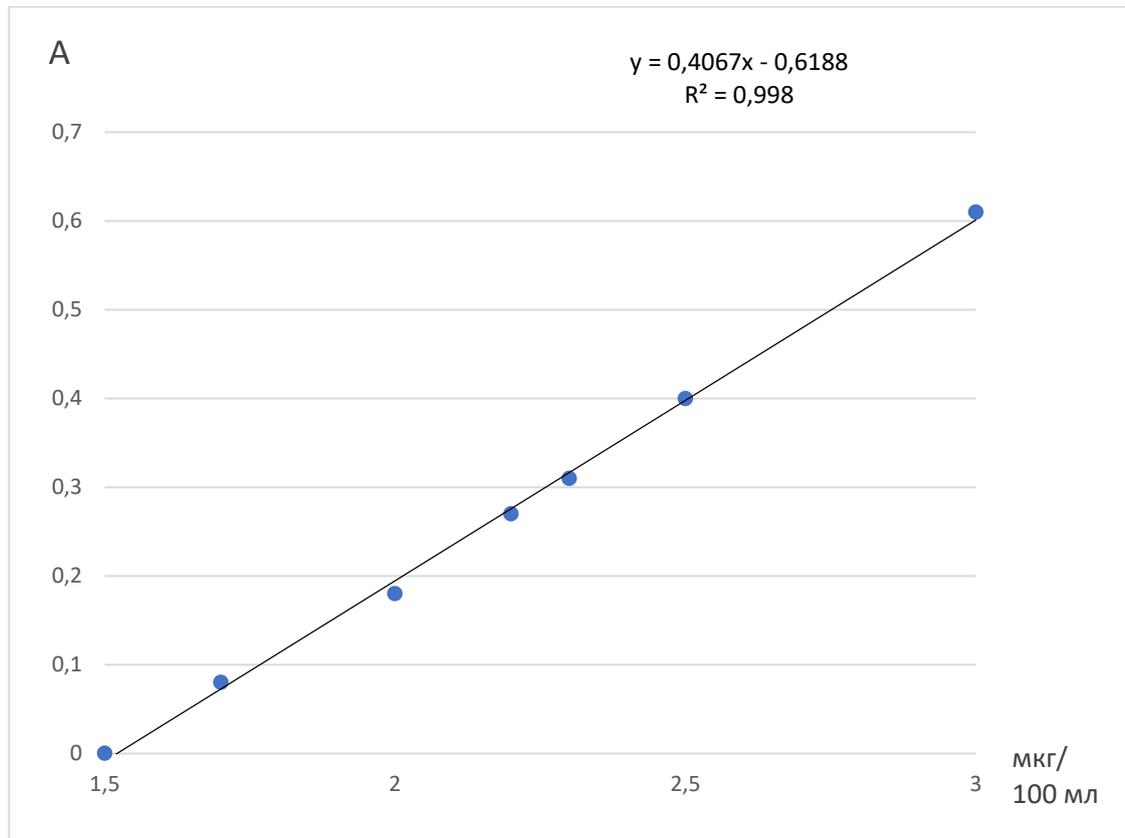


Рисунок 9. Градувальний графік.

Статистична оцінка лінійності

Функція лінійної регресії приймає вигляд $y = 0,4067 \cdot x - 0,6188$ (коефіцієнт кореляції $R^2 = 0,998$).

Стандартне відхилення та довірчі інтервали для коефіцієнтів a та b у рівнянні розраховували за методом найменших квадратів, отже:

$$s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{v} = 0,0001007$$

$$s_b^2 = \frac{n \cdot s_0^2}{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2} = 6,64998 \cdot 10^{-5}$$

$$s_a^2 = \frac{s_b^2}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 = 0,000328$$

$$s_b = \sqrt{s_b^2} = 0,0081547$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2} = 0,018109$$

Для розрахунку довірчого інтервалу виписуємо значення коефіцієнта Стьюдента при довірчій ймовірності $P = 0,95$ та ступенях свободи $\nu = 5 - t(0,95; 5) = 2,5706$.

Довірчі інтервали для коефіцієнтів a та b мають значення:

$$a \pm s_a \cdot t(0,95; 5) = 0,4067 \pm 0,02096$$

$$b \pm s_b \cdot t(0,95; 5) = 0,6188 \pm 0,04655$$

Враховуючи вищенаведені статистичні результати, можна зробити висновок, що статистична оцінка лінійності відповідає вимогам ДФУ [37-38].

3.3. Кількісне спектрофотометричне визначення у видимій області діючої речовини лоратадин у Об'єктах дослідження.

Після аналізу лінійної залежності $A = f(C)$ та статистичної обробки результатів ми проводили спектрофотометричне визначення лоратадину у Зразках згідно п.2.1.6. Після визначення оптичної густини A досліджуваних розчинів за ГГ визначали концентрацію, потім, враховуючи стандартні методики розведення, визначали концентрацію діючої речовини лоратадин у Зразках 1 та 2. Результати наведено у Таблиці 4. Спираючись на наведені експериментальні дані, можна стверджувати, що концентрація лоратадину корелює з концентрацією, яка зазначена виробником у інструкції для медичного застосування. У той же час статистична оцінка результатів дозволяє зробити висновок, що методика є правильною оскільки відносна похибка середнього значення (не перебільшує 2,5 %) відповідає вимогам ДФУ[37-38]:

Таблиця 4. Результати кількісного спектрофотометричного визначення АФІ у видимій області.

Зразок	Визначена концентрація лоратадину, мг, враховуючи розведення	
	Зразок 1	Зразок 2
	10,06	10,20
	10,11	10,09
	10,12	10,91
	9,78	9,83
	9,89	9,91
Середнє значення,	9,99	10,19
Стандартне відхилення, s	0,15	0,13
Дисперсія, s^2	0,023	0,018
Відносне стандартне відхилення, %	1,50	1,70
Довірчий інтервал,	$9,99 \pm 0,19$	$10,19 \pm 0,13$
Відносна похибка середнього значення, %	1,87	2,23

3.4. Вивчення стабільності розчинів у залежності від часу.

Вивчення стабільності іонних асоціатів [39] є однією із задач аналітичної та фармацевтичної хімії при проведенні спектрофотометричних досліджень, і, відповідно, вимогою підтвердження правильності методики. Стабільність вивчали через зміну величини оптичної густини A в залежності від часу. Для цього вимірювали оптичну густину асоціату «лоратадин-БКЗ» через кожні 10

хвилин, величина оптичної густини A та оцінка дисперсії, стандартного відхилення тощо наведено у Таблиці 5. Спираючись на статистичну обробку результатів можна зробити висновок про задовільні результати дослідження [37-38]:

Таблиця 5.

Вивчення стабільності асоціату «лоратадин – БКЗ» у залежності від часу, концентрація АФІ 3 мг/100 мл.

								Середнє	RSD,%	Довірчий інтервал	Відносна похибка середнього значення	Дисперсія
t, хв.	0	10	20	30	40	50	60					
Оптична густина А	0,610	0,612	0,612	0,622	0,620	0,620	0,620	0,617	0,810	0,617 ± 0,00462	0,749	2,495·10 ⁻⁵

3.5. Кількісне визначення діючої речовини лоратадин ацидиметричним титруванням з наступним визначенням точки еквівалентності потенціометрією.

Відповідно ДФУ та Європейської фармакопеї концентрацію лоратадину у субстанції визначають потенціометричним неводним титруванням (Додаток 1 та 2). Спираючись на вищезазначене, ми провели згідно п.2.1.7. об'ємне титрування досліджуваних Зразків. Результати знайденої концентрації діючої речовини у Об'єктах дослідження (враховуючи розведення) наведено у Таблиці 6. Аналізуючи дані ацидиметричного титрування, треба відмітити, що відносна похибка середнього значення для Зразка 1 наближається до 4,4% і майже удвічі перебільшує відносну похибку середнього значення, яку ми одержали для цього ж Зразка у випадку проведення спектрофотометричного визначення. З нашої точки зору, оскільки аналіз нами був проведений безпосередньо на лікарських формах, це може бути аргументовано побічним впливом допоміжних речовин:

Таблиця 6. Результати кількісного ацидиметричного потенціометричного визначення діючої речовини лоратадин у Зразках.

Зразок	Визначена концентрація лоратадину, мг, враховуючи розведення	
	Зразок 1	Зразок 2
	9,76	9,85
	9,67	9,80
	9,82	9,83
	10,42	9,91
	10,35	10,25
Середнє значення,	10,00	9,93
Стандартне відхилення, s	0,35	0,18
Дисперсія, s^2	0,12	0,032
Відносне стандартне відхилення, %	3,53	1,86
Довірчий інтервал,	10,00 \pm 0,44	9,93 \pm 0,23
Відносна похибка середнього значення, %	4,38	2,31

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано фізико-хімічні, фармакологічні властивості лоратадину, механізм дії та метаболізм.
2. Проаналізовано методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ лоратадин у субстанції та лікарських засобах.
3. Розроблено та апробовано методику кількісного спектрофотометричного визначення лоратадину у лікарських засобах у видимій області, виконана її часткова валідація.
4. Кількісним ацидиметричним титруванням визначено концентрацію діючої речовини лоратадин у таблетках.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. <https://uk.wikipedia.org/Алергія>.
2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2818/antigistaminni-preparati>.
3. <https://uk.wikipedia.org/Лоратадин>.
4. The Convergent Synthesis of CI-981, an Optically Active, Highly Potent, Tissue Selective Inhibitor of HMG-CoA Reductase. / K. L. Baumann, D. E. Butler, C. F. Deering, et al. // Tetrahedron Lett. – 1992. – Vol. 33. – P. 2283–2284.
5. El-Ragehy N. A. Stability indicating methods for the determination of loratadine in the presence of its degradation product / N. A. El-Ragehy, A. M. Badawey, S. Z. El-Khateeb // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2002. – Vol. 28, № 6. – P. 1041–1053.
6. Simultaneous determination of loratadine and desloratadine in pharmaceutical preparations using liquid chromatography with a microemulsion as eluent / D. T. El-Sherbiny, N. El-Enany, F. F. Belal, S. H. Hansen // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2007. – Vol. 43, № 4. – P. 1236–1242.
7. El-Awady M. Robust analysis of the hydrophobic basic analytes loratadine and desloratadine in pharmaceutical preparations and biological fluids by sweeping—cyclodextrin-modified micellar electrokinetic chromatography / M. El-Awady, F. Belal, U. Pyell // Journal of Chromatography A. – 2013. – Vol. 1309. – P. 64–75.
8. Peyrovi M. Extraction optimization of Loratadine by supramolecular solvent-based microextraction and its determination using HPLC / M. Peyrovi, M. Hadjmohammadi // Journal of Chromatography B. – 2015. – Vol. 980. – P. 41–47.
9. Determination of loratadine and its active metabolite in human plasma by

- high-performance liquid chromatography with mass spectrometry detection / L. Vlase, S. Imre, D. Muntean, S. E. Leucuta // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2007. – Vol. 44, № 3. – P. 652–657.
10. International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques Sensitive liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the determination of loratadine and its major active metabolite descarboethoxyloratadine in human plasma / F. C. W. Sutherland A. D. de Jager, D. Badenhorst [et al.] // *Journal of Chromatography A.* – 2001. – Vol. 914, № 1–2. – P. 37–43.
 11. LC–MS/MS bioanalysis of loratadine (Claritin) in dried blood spot (DBS) samples collected by subjects in a clinical research study / W. Li, J. Doherty, P. Moench [et al.] // *Journal of Chromatography B.* – 2015. – Vol. 983–984 – P. 117–124.
 12. Amini H. Rapid determination of loratadine in small volume plasma samples by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection / H. Amini, A. Ahmadiani // *Journal of Chromatography B.* – 2004. – Vol. 809, № 2. – P. 227–230.
 13. Salem I. I. Determination of loratadine in human plasma by liquid chromatography electrospray ionization ion-trap tandem mass spectrometry / I. I. Salem, J. Idrees, J. I. Al-Tamimi // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2004. – Vol. 34, № 1. – P. 141–151.
 14. Molecularly imprinted nano particles combined with miniaturized homogenous liquid–liquid extraction for the selective extraction of loratadine in plasma and urine samples followed by high performance liquid chromatography photo diode array detection / H. Ebrahimzadeh, K. Molaei, A. A. Asgharinezhad [et al.] // *Analytica Chimica Acta.* – 2013. – Vol. 767. – P. 155–162.

15. Kunicki P. K. Determination of loratadine in human plasma by high performance liquid chromatographic method with ultraviolet detection / P. K. Kunicki // *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 2001. – Vol. 755, № 1–2. – P. 331–335.
16. Yin O. Q. P. Reliable and specific high-performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of loratadine and its metabolite in human plasma / O. Q. P. Yin, X. Shi, M. S. S. Chow // *Journal of Chromatography B*. – 2003. – Vol. 796, № 1. – P. 165–172.
17. Rupérez . . LC determination of loratadine and related impurities / . . Rupérez, H. ernández, C. Barbas, // . *Pharm. Biomed. Anal.* – 2002. – Vol. 29, № 1–2. – P. 35–41.
18. Simultaneous determination of loratadine and pseudoephedrine sulfate in human plasma by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry for pharmacokinetic studies / J. Sun, G. Wang, W. Wang [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2005. – Vol. 39, № 1–2. – P. 217–224.
19. Development and validation of high-throughput liquid chromatography–tandem mass spectrometric method for simultaneous quantification of loratadine and desloratadine in human plasma G. Srinubabu, R. S. Patel, V. P. Shedbalkar [et al.] // *Journal of Chromatography B*. – 2007. – Vol. 860, № 2. – P. 202–208.
20. A sensitive LC/MS/MS method using silica column and aqueous organic mobile phase for the analysis of loratadine and descarboethoxy-loratadine in human plasma / W. Naidong, T. Addison, T. Schneider [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2003. – Vol. 32, № 4–5. – P. 609–617.
21. Ernández H. Capillary electrophoresis determination of loratadine and related impurities / H. ernández, . . Rupérez, C. Barbas // . *Pharm. Biomed.*

- Anal. – 2003. – Vol. 31, № 3. – P. 499–506.
22. Capella-Peiró M. E. Optimization by factorial design of a capillary zone electrophoresis method for the simultaneous separation of antihistamines / M. E. Capella-Peiró, A. Bossi, . Esteve-Romero // *Analytical Biochemistry*. – 2006. –Vol. 352, № 1. – P. 41–49.
23. Chavhan M. L. Development and validation of a stability indicating RP-TLC/densitometric method for determination of Loratadine in bulk and in tablets / M. L. Chavhan, A. A. Shirkhedkar, S. J. Surana // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2013. – 6 pages.
24. Polarographic behaviour of loratadine and its direct determination in pharmaceutical formulation and human plasma by cathodic adsorptive stripping voltammetry / M. M. Ghoneim, M. M. Mabrouk, A. M. Hassanein, A. Tawfik // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – Vol. 25, № 5–6. – P. 933–939
25. Gouda A. A. Novel spectrophotometric methods for determination of desloratidine in pharmaceutical formulations based on charge transfer reaction / A. A. Gouda, M. Kassem // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2012. – 9 pages.
26. Довідник лікарських препаратів Компендіум [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://compendium.com.ua/>
27. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер. 9-го англ. вид. у 2-х томах Т.1/ Джеймс М. Рітер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак Кюон, Гемфрі П Ранг; наук. ред. перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович.-К. ВСВ "Медицина", 2021-588 с.
28. Фармакологія з основами патології / Колесник Ю.М., Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Бухтіярова Н.В., Моргунцова С.А., Зайченко Г.В. : підручник. Вінниця: Нова книга, 2021. – 572 с.

29. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти/Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Бухтіярова Н.В, Самура Т.А., Бухтіярова Т.А., Нагорна О.О., Моргунцова С.А., Єгоров А.А., Риженко О.В., Тихоновський О.В. Запоріжський державний медичний Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.
30. Фармакологія. Підручник для медичних і стоматологічного факультетів Вищих медичних навчальних закладів освіти. І.С.Чекман, В.М.Бобирьов, В.В.Кресюн, В.В.Годован, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак, Т.В.Кава, Г.Ю.ОстровськаТ.А.Петрова, Л.М.Рябушко Вінниця: Нова книга, 2020. – 472 с.
31. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rxindex Спеціалізоване медичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних 4 вид. Перероблене К.: Фармацевт практик- 2020. – 2033 с.
32. Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p.
33. www.pharma-center.com.ua. веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL.
34. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
35. Практикум з аналітичної хімії. Навч. Посіб. Для студ. вищ. навч. закл. / В.В.Болотов, Ю.В.Сич, О.М.Свєчнікова та ін.; За аг. Ред.. В.В.Болотова. - Х: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки.2003.- 240с.
36. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
37. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : РІРЕГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1.

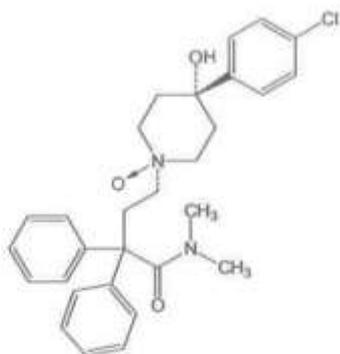
2004. С. 2 – 4.

38. Георгіянц В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянц, О.А. Євтіфєєва. *Фармацевтичний часопис*. 2007. №2. С.13 – 18.
39. <http://dspace-s.msu.edu.ua:8080/bitstream/123456789/2906/1/n3-85-92.pdf>.

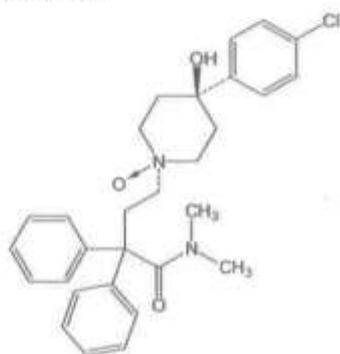
ДОДАТКИ

Додаток 1. Витяг з Державної фармакопеї України.

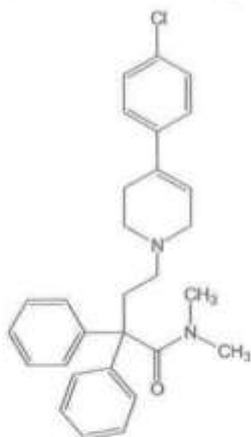
Лоратадин



Ф. 4-[*транс*-4-(4-хлорфеніл)-4-гідрокси-1-оксидопіперидин-1-іл]-*N,N*-диметил-2,2-дифенілбутанамід (лопераміду оксид),



Г. 4-[*цис*-4-(4-хлорфеніл)-4-гідрокси-1-оксидопіперидин-1-іл]-*N,N*-диметил-2,2-дифенілбутанамід,

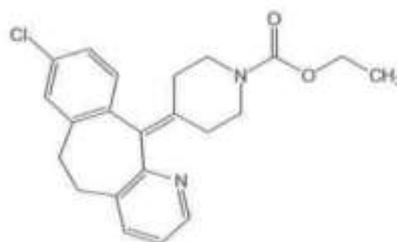


Н. 4-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідропіридин-1(2*H*)-іл]-*N,N*-диметил-2,2-дифенілбутанамід.

ЛОРАТАДИН

Loratadinum

LORATADINE



$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$
[79794-75-5]

М.м. 382.9

Етил 4-(8-хлор-5,6-дигідро-11*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]піридин-11-іліден)піперидин-1-карбоксилат.

Вміст: не менше 98.5 % і не більше 101.5 %, у перерахунку на суху речовину.

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

Розчинність. Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний в ацетоні *P* і метанолі *P*.

Виявляє поліморфізм (5.9).

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

Відповідність: спектру ФСЗ лоратадину.

У разі різниці одержаних для речовин у твердому стані спектрів, окремо розчиняють випробовувану субстанцію та ФСЗ лоратадину в ацетоні *P*, упарюють насухо та повторно записують спектри одержаних залишків.

ВИПРОБУВАННЯ

Прозорість розчину (2.2.1). 1.0 г субстанції розчиняють у метанолі *P* і доводять об'єм тим самим розчинником до 20.0 мл. Одержаний розчин має бути прозорим.

Лоратадин

Домішка Н. Газова хроматографія (2.2.28).

Розчин внутрішнього стандарту. 25 мг ізоамілбензоату *R* розчиняють у метиленхлориді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом *P* до об'єму 50 мл.

Випробовуваний розчин. 25.0 мг субстанції розчиняють у метиленхлориді *P*, додають 1.0 мл розчину порівняння (а) та 1.0 мл розчину внутрішнього стандарту і доводять об'єм метиленхлоридом *P* до 5.0 мл.

Розчин порівняння (а). 25.0 мг ФСЗ лоратадину домішки *H* розчиняють у метиленхлориді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 5.0 мл одержаного розчину доводять метиленхлоридом *P* до об'єму 50.0 мл.

Розчин порівняння (б). До 1.0 мл розчину порівняння (а) додають 1.0 мл розчину внутрішнього стандарту та доводять об'єм розчину метиленхлоридом *P* до 5.0 мл.

Колонка:

- матеріал: кварц;
- розмір: 25 м × 0.32 мм;
- нерухома фаза: полі(диметил)силоксан *P* (товщина шару 0.52 мкм).

Газ-носії: гелій для хроматографії *P*.

Швидкість газу-носія: 1.0 мл/хв.

Поділ потоку: 1:30.

Температура:

	Час (хв)	Температура (°C)
Колонка	0-1	80
	1-23	80→300
	23-33	300
Блок вводу проб		260
Детектор		300

Детектор: полуменево-іонізаційний.

Інжекції: 1 мкл випробовуваного розчину та розчину порівняння (б).

Відносні утримування до лоратадину (час утримування лоратадину близько 32 хв): домішки *H* – близько 0.33; ізоамілбензоату – близько 0.37.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (б):

- ступінь розділення: не менше 2.0 між піками домішки *H* та ізоамілбензоату;
- відношення сигнал/шум: не менше 10 для піка домішки *H*.

Нормування:

- домішка *H*: обчислюють відношення (*R*) площі піка домішки *H* до площі піка ізоамілбензоату на хроматограмі розчину порівняння (б); обчислюють відношення площі піка домішки *H* до площі піка ізоамілбензоату на хроматограмі випробо-

ваного розчину; одержане відношення не має перевищувати 2*R* (0.1 %).

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. 25.0 мг субстанції розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 25.0 мл.

Розчин порівняння (а). 5 мг ФСЗ лоратадину домішки *H* розчиняють у рухомій фазі та доводять об'єм розчину рухомою фазою до 25 мл. 1 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10 мл.

Розчин порівняння (б). 5 мг ФСЗ лоратадину для перевірки придатності хроматографічної системи (містить домішки *A* та *E*) розчиняють у рухомій фазі, додають 0.5 мл розчину порівняння (а) і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 5 мл.

Розчин порівняння (с). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять рухомою фазою до об'єму 10.0 мл.

Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.6 мм;
- нерухома фаза: сферичний силкагель для хроматографії, октадецилсилільний, енджепований *P* (5 мкм) із дуже низькою силанольною активністю;
- температура: 40 °C.

Рухома фаза: суміш метанол *P* – розчин 6.8 г/л калію дигідрофосфату *P*, рН якого доведено до 2.80 ± 0.05 фосфорною кислотою *P*, – ацетонітрил *P* (30:35:40).

Швидкість рухомої фази: 1.5 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 220 нм.

Інжекції: 20 мкл. Вводять випробовуваний розчин і розчини порівняння (б) і (с).

Час хроматографування: у 5 разів більший часу утримування лоратадину.

Ідентифікація домішок: використовують хроматограму, що додається до ФСЗ лоратадину для перевірки придатності хроматографічної системи, та хроматограму розчину порівняння (б) для ідентифікації піків домішок *A* та *E*.

Відносні утримування до лоратадину (час утримування лоратадину близько 12 хв): домішки *D* – близько 0.2; домішки *B* – близько 0.4; домішки *F* – близько 0.9; домішки *E* – близько 1.1; домішки *A* – близько 2.4; домішки *C* – близько 2.7.

Придатність хроматографічної системи: розчин порівняння (б):

- відношення пік/западина: не менше 2.5, де H_p – висота піка домішки *E* над базовою лінією, H_v – висота над базовою лінією найнижчої точки кривої, що розділяє пік домішки *E* і пік лоратадину.

Лоратадин

Нормування:

- *поправкові коефіцієнти*: для розрахунку вмісту множать площі піків наведених нижче домішок на відповідний поправковий коефіцієнт: домішки А – 1.7; домішки F – 1.6; домішки E – 1.9;
- *домішка F*: площа піка не має перевищувати 2 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.2 %);
- *домішки A, B, C, D, E*: площа піка кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.1 %);
- *неспецифіковані домішки*: площа кожної домішки не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.10 %);
- *сума домішок*: сума площ піків усіх домішок не має перевищувати 5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.5 %);
- *не враховують*: піки, площа яких становить менше 0.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (0.05 %).

Сульфати. (2.4.13). Не більше 0.015 % (150 ppm). 1.33 г субстанції прожарюють при температурі $(800 \pm 25)^\circ\text{C}$, залишок розчиняють у 20 мл *водистильованої Р*, фільтрують, якщо необхідно, крізь папір, вільний від сульфатів. Повторюють фільтрацію крізь нові паперові фільтри, доки фільтрат довго не каламутнітиме.

Втрата в масі при висушуванні (2.2.32). Не більше 0.5 %. 1.000 г субстанції сушать при температурі 105°C .

Сульфатна зола (2.4.14). Не більше 0.1 %. Визначення проводять з 1.0 г субстанції.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

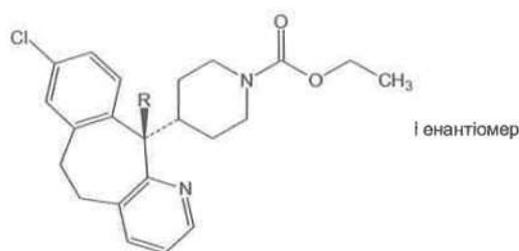
0.300 г субстанції розчиняють у 50 мл *оцтової кислоти льодяної Р* і титрують 0.1 М розчином *хлорної кислоти* потенціометрично (2.2.20).

1 мл 0.1 М розчину *хлорної кислоти* відповідає 38.29 мг $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

ДОМІШКИ

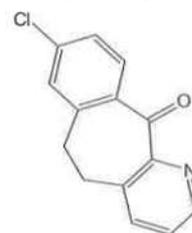
Специфіковані домішки: А, В, С, D, E, F, H.

Інші домішки, що визначаються (дані домішки, якщо вони наявні у достатній кількості, можуть визначатися тим або іншим випробуванням монографії. Їх вміст нормується загальноприйнятими критеріями для інших/неспецифікованих домішок і/або статтею «*Субстанції для фармацевтичного застосування*». Тому немає необхідності їх ідентифікувати, щоб показати відповідність вимогам. Див. також 5.10. «*Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування*»): G.

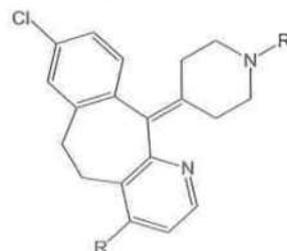


A. R = OH : етил 4-[(11*RS*)-8-[хлор-11-гідрокси-6,11-дигідро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]піридин-11-іл]піперидин-1-карбоксилат,

F. R = F : етил 4-[(11*RS*)-8-[хлор-11-фтор-6,11-дигідро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]піридин-11-іл]піперидин-1-карбоксилат,



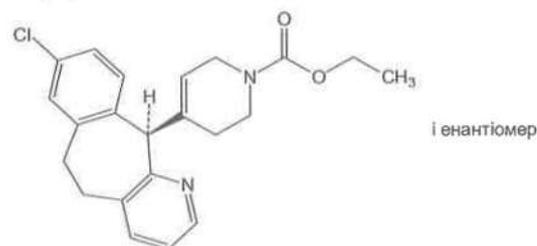
B. 8-хлор-5,6-дигідро-11*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]піридин-11-он,



C. R = Cl, R' = CO-OC₂H₅ : етил 4-(4,8-дихлор-5,6-дигідро-11*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]піридин-11-іліден)піперидин-1-карбоксилат,

D. R = R' = H : 8-хлор-11-(піперидин-4-іліден)-6,11-дигідро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]піридин,

G. R = H, R' = CH₃ : 8-хлор-11-(1-метилпіперидин-4-іліден)-6,11-дигідро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]піридин,



E. етил 4-[(11*RS*)-8-хлор-6,11-дигідро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]піридин-11-іл]-3,6-дигідро-1(2*H*)-карбоксилат,

Додаток 2. Витяг з Європейської фармакопеї.

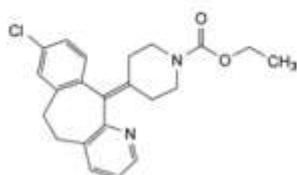
Loratadine

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

01/2010:2124
corrected 6.8

LORATADINE

Loratadinum

C₂₇H₃₇ClN₂O₂
[79794-75-5]M_r 382.9

DEFINITION

Ethyl 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)piperidine-1-carboxylate.

Content: 98.5 per cent to 101.5 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline powder.*Solubility*: practically insoluble in water, freely soluble in acetone and in methanol.

It shows polymorphism (5.9).

IDENTIFICATION

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: loratadine CRS.

If the spectra obtained in the solid state show differences, dissolve the substance to be examined and the reference substance separately in acetone R, evaporate to dryness and record new spectra using the residues.

TESTS

Appearance of solution. The solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY₅ (2.2.2, Method II).

Dissolve 1.0 g in methanol R and dilute to 20.0 mL with the same solvent.

Impurity H. Gas chromatography (2.2.28).*Internal standard solution.* Dissolve 25 mg of isoamyl benzoate R in methylene chloride R and dilute to 100 mL with the same solvent. Dilute 5.0 mL of this solution to 50 mL with methylene chloride R.*Test solution.* Dissolve 25.0 mg of the substance to be examined in methylene chloride R, add 1.0 mL of reference solution (a) and 1.0 mL of the internal standard solution and dilute to 5.0 mL with methylene chloride R.*Reference solution (a).* Dissolve 25.0 mg of loratadine impurity H CRS in methylene chloride R and dilute to 100.0 mL with the same solvent. Dilute 5.0 mL of this solution to 50.0 mL with methylene chloride R.*Reference solution (b).* To 1.0 mL of reference solution (a) add 1.0 mL of the internal standard solution and dilute to 5.0 mL with methylene chloride R.*Column*:

- material: fused silica;
- size: $l = 25$ m, $\varnothing = 0.32$ mm;
- stationary phase: poly(dimethyl)siloxane R (film thickness 0.52 μ m).

Temperature:

	Time (min)	Temperature (°C)
Column	0 - 1	80
	1 - 23	80 → 300
	23 - 33	300
Injection port		260
Detector		300

Detection: flame ionisation.*Injection*: 1 μ L of the test solution and reference solution (b).*Relative retention* with reference to loratadine (retention time = about 32 min): impurity H = about 0.33; isoamyl benzoate = about 0.37.*System suitability*: reference solution (b):

- resolution: minimum 2.0 between the peaks due to impurity H and isoamyl benzoate;
- signal-to-noise ratio: minimum 10 for the peak due to impurity H.

Limit:

- impurity H: calculate the ratio (*R*) of the area of the peak due to impurity H to the area of the peak due to isoamyl benzoate from the chromatogram obtained with reference solution (b); from the chromatogram obtained with the test solution, calculate the ratio of the area of the peak due to impurity H to the area of the peak due to isoamyl benzoate; this ratio is not greater than twice *R* (0.1 per cent).

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).*Test solution.* Dissolve 25.0 mg of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 25.0 mL with the mobile phase.*Reference solution (a).* Dissolve 5 mg of loratadine impurity F CRS in the mobile phase and dilute to 25 mL with the mobile phase. Dilute 1 mL of this solution to 10 mL with the mobile phase.*Reference solution (b).* Dissolve 5 mg of loratadine for system suitability CRS (containing impurities A and E) in the mobile phase, add 0.5 mL of reference solution (a) and dilute to 5 mL with the mobile phase.*Reference solution (c).* Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with the mobile phase. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with the mobile phase.*Column*:

- size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: spherical end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 μ m) with very low silanol activity;
- temperature: 40 °C.

Mobile phase: mix 30 volumes of methanol R, 35 volumes of a 6.8 g/L solution of potassium dihydrogen phosphate R previously adjusted to pH 2.80 \pm 0.05 with phosphoric acid R and 40 volumes of acetonitrile R.*Flow rate*: 1.5 mL/min.*Detection*: spectrophotometer at 220 nm.*Injection*: 20 μ L of the test solution and reference solutions (b) and (c).*Run time*: 5 times the retention time of loratadine.*Identification of impurities*: use the chromatogram supplied with loratadine for system suitability CRS and the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peaks due to impurities A and E.*Relative retention* with reference to loratadine (retention

System suitability: reference solution (b):

- *peak-to-valley ratio*: minimum 2.5, where H_p = height above the baseline of the peak due to impurity E and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to lorazepam.

Limits:

- *correction factors*: for the calculation of content, multiply the peak areas of the following impurities by the corresponding correction factor: impurity A = 1.7; impurity F = 1.6; impurity E = 1.9;
- *impurity F*: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.2 per cent);
- *impurities A, B, C, D, E*: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.1 per cent);
- *unspecified impurities*: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.10 per cent);
- *total*: not more than 5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.5 per cent);
- *disregard limit*: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.05 per cent).

Sulfates (2.4.13): maximum 150 ppm.

Ignite 1.33 g at 800 ± 25 °C and take up the residue with 20 mL of distilled water R. Filter, if necessary, through paper free from sulfates. Repeat the filtration with new paper filters until the filtrate is no longer turbid.

Loss on drying (2.2.32): maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

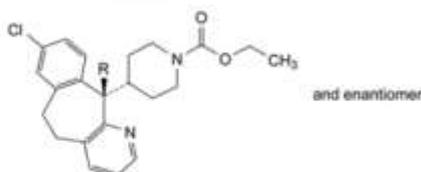
Dissolve 0.300 g in 50 mL of glacial acetic acid R. Titrate with 0.1 M perchloric acid, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 mL of 0.1 M perchloric acid is equivalent to 38.29 mg of $C_{15}H_{10}ClN_2O_2$.

IMPURITIES

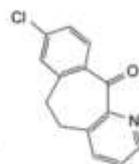
Specified impurities: A, B, C, D, E, F, H.

Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use* (2034). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): G.

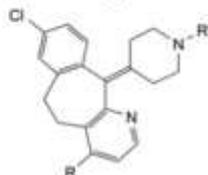


A. R = OH; ethyl 4-[(11RS)-8-chloro-11-hydroxy-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]piperidine-1-carboxylate,

F. R = F; ethyl 4-[(11RS)-8-chloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]piperidine-1-carboxylate,



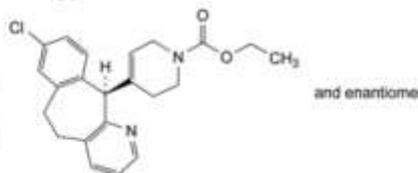
B. 8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-one,



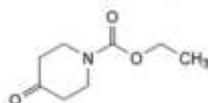
C. R = Cl, R' = CO-OC₂H₅; ethyl 4-(4,8-dichloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene)piperidine-1-carboxylate,

D. R = R' = H; 8-chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine,

G. R = H, R' = CH₃; 8-chloro-11-(1-methylpiperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine,



E. ethyl 4-[(11RS)-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate,

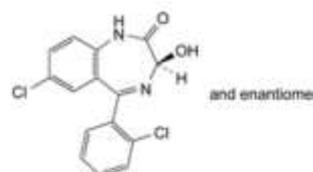


H. ethyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate.

01/2008:1121
corrected 6.0

LORAZEPAM

Lorazepamum



$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$
[846-49-1]

M_r 321.2

DEFINITION

(3RS)-7-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one.

Content: 98.5 per cent to 102.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline powder.

Solubility: practically insoluble in water, sparingly soluble in ethanol (96 per cent), sparingly soluble or slightly soluble in methylene chloride.

Анотація (Summary)

Introduction. Drugs with the API loratadine are used for systemic use, the compound loratadine belongs to the second generation antihistamines, which are not capable of causing addiction.

Purpose of the study. To develop a method for the quantitative determination of the API loratadine with bromocresol green in tablets.

Research methods. Spectrophotometry.

Results. When analyzing professional publications on the quantitative determination of loratadine, we found that there are many methods for the quantitative determination of this API in drugs. We are most impressed by the method of spectrophotometric determination of loratadine with sulfophthalein dyes of Zaporizhia colleagues[1-2], therefore, we developed our own method based on experimental data and conclusions of domestic scientists. As a color reagent, we used an acetone solution of bromocresol green, the objects of the study were tablets of a domestic manufacturer, the concentration of the API (the instructions for medical use indicate that one tablet contains 10 mg of the active substance) in the dosage form was established using a calibration graph. To construct the calibration graph, standard solutions of concentrations of 1.5-5.0 mg/100 ml were prepared using a pharmacopoeial standard sample. The absorbance value was measured at a wavelength of $\lambda = 411$ nm, having previously analyzed the absorption spectrum of the “loratadine-bromocresol green” associate in the region of 350-430 nm, the concentration of the API was 3.0 mg/100 ml. The test samples were prepared as follows: one tablet was ground, the ground mass was placed in a 100 ml volumetric flask, acetone was used as a solvent. Mix, a 2 ml aliquot was taken for spectrophotometric determination. The method was checked for intralaboratory accuracy.

Conclusions. The developed and tested method for spectrophotometric determination of the API loratadine in tablets, RSD, % does not exceed 1.7%.