

DOI: 10.26896/1028-6861-2017-83-12-21-23

УДК (UDC) 543.422.54.412.2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИМЕДРОЛА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ МЕТОДОМ ТВЕРДОФАЗНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

© **Майя Магомедкаримовна Османова, Хамисат Ахмедовна Мирзаева**

Дагестанский государственный университет, г. Махачкала, Россия; e-mail: mrs.osmanova@yandex.ru

Статья поступила 4 апреля 2017 г.

Описан твердофазно-спектрофотометрический способ определения димедрола в лекарственных препаратах, основанный на его извлечении из раствора пенополиуретаном в виде ионного ассоциата с кислотным красителем сульфоназо. Предложенная методика совмещает в едином аналитическом цикле концентрирование и собственно анализ и позволяет определять димедрол без предварительного отделения ингредиентов, входящих в состав лекарственных форм. При найденном оптимальном значении $pH = 8$ методика характеризуется достаточной чувствительностью ($\epsilon = 12\,300$), воспроизводимостью и экспрессностью (время установления сорбционного равновесия при контакте фаз составляет порядка 60 мин).

Ключевые слова: твердофазная спектрофотометрия; димедрол; ионный ассоциат; пенополиуретан; кислотный краситель; сульфоназо.

DETERMINATION OF DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE IN PHARMACEUTICALS USING SOLID-PHASE SPECTROPHOTOMETRY

© **Maya M. Osmanova and Khamisat A. Mirzaeva**

Dagestan State University, Makhachkala, Russia; e-mail: mrs.osmanova@yandex.ru

Submitted April 4, 2017.

A method for determination of diphenhydramine hydrochloride (DH) in pharmaceuticals using solid-phase spectrophotometry is presented. The method is based on DH extraction in the form of an ion associate with acidic dye (sulfonazo) from the solution on polyurethane foam.

Keywords: solid-phase spectrophotometry; diphenhydramine hydrochloride; ion associate; polyurethane foam; acid dye; sulfonazo.

Димедрол (β -диметиламиноэтилового эфира бензгидрола гидрохлорид, ДМ) широко используют в медицине в качестве противогистаминного, местноанестезирующего и спазмолитического средства.

Согласно действующей НТД и Государственной Фармакопее XI его аналитический контроль осуществляют методом неводного титрования хлорной кислотой и аргентометрически [1]. Практическое применение этих методов ограничено необходимостью отделения димедрола, а также недостаточной чувствительностью и субъективными погрешностями, связанными с визуальной индикацией конечной точки титрования.

Известна группа экстракционно-фотометрических методов определения димедрола в растворе, основанная на экстракции его ионных ассоциатов с красителями кислотного ряда [2, 3]. Общим недостатком этих методов являются невысокая чувствительность и трудоемкость, связанная с многократной экстракцией токсичными органическими растворителями. Наиболее перспективными являются методы, основанные на измерении светопоглощения бутанольных экстрактов

ионных ассоциатов димедрола с азокрасителями, в том числе, с сульфоназо [3, 4]. Однако отсутствуют данные по твердофазно-спектрофотометрическому (ТФС) определению димедрола с указанным реагентом.

Твердофазная спектрофотометрия является современным гибридным методом анализа, рационально сочетающим концентрирование и последующее фотометрическое определение в фазе сорбента.

Мы впервые обратили внимание на возможность применения метода ТФС, основанного на измерении светопоглощения извлеченных из растворов на твердую фазу сорбента окрашенных соединений, для анализа лекарственных препаратов [5].

Цель данной работы — изучение условий сорбционного извлечения димедрола из растворов в виде ионного ассоциата с азокрасителем сульфоназо (СФН) неполимеризованным пенополиуретаном (ППУ) и разработка на этой основе твердофазно-спектрофотометрического метода определения димедрола в лекарственных препаратах.

Выбор пенополиуретана в качестве сорбента обусловлен высокой эффективностью сорбционного кон-

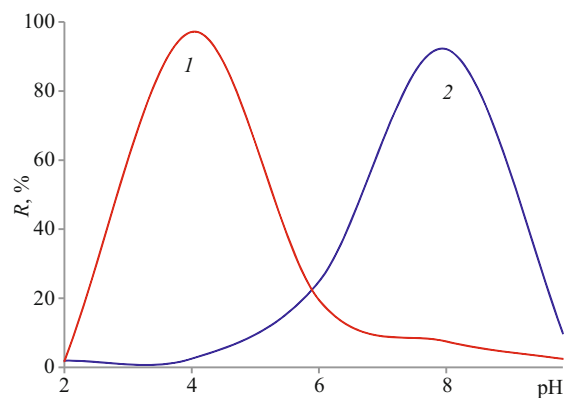


Рис. 1. Зависимость степени извлечения СФН (1) и ионного ассоциата СФН-ДМ (2) от pH

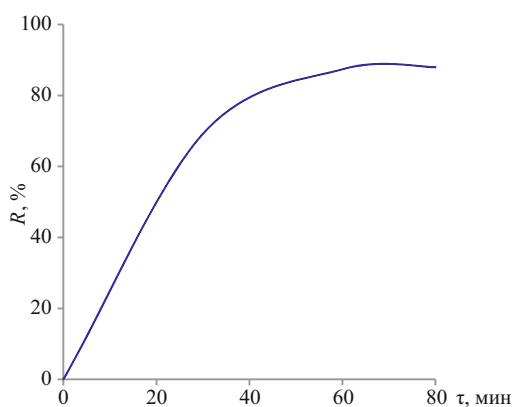


Рис. 2. Зависимость степени извлечения ионного ассоциата СФН-ДМ от времени

центрирования, универсальностью, химической и механической устойчивостью, относительной дешевизной и доступностью. Отсутствие собственной окраски и возможность модифицирования хелатообразующими реагентами делают перспективным использование ППУ в методах твердофазной спектрофотометрии и визуальных тест-методах [6].

к экспериментальной часть. Исходные растворы СФН ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) и ДМ ($3,4 \cdot 10^{-3}$ моль/л) готовили растворением точных навесок в дистиллированной воде. Растворы с меньшей концентрацией готовили разбавлением исходных. Кислотность растворов контролировали с помощью pH-метра иономера «Эксперт-001». Оптическую плотность сорбатов измеряли с использованием спектрофотометра СФ-56 (ЛОМО, Россия).

Сорбент — пенополиуретан на основе простых эфиров — использовали в виде таблеток толщиной 1 см, диаметром 2 см и массой 0,04–0,05 г, которые выбивали при помощи металлического пробойника из промышленного листа полимера. Для перемешивания раствора с сорбентом использовали перемешивающее устройство LS-220.

Методика эксперимента. В мерных колбах объемом 25 мл получали ионный ассоциат СФН-ДМ

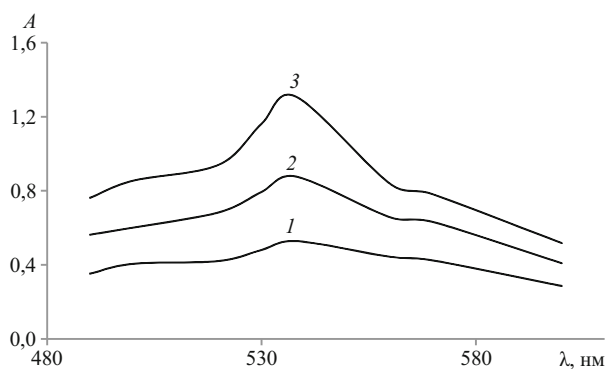


Рис. 3. Спектр поглощения таблеток ППУ после сорбции ионного ассоциата СФН-ДМ при различных концентрациях димедрола (мг/мл): 1 — 0,08; 2 — 0,24; 3 — 0,4

(pH 8), переносили в стеклянную склянку, куда помещали таблетку ППУ и перемешивали в течение времени, необходимого для установления сорбционного равновесия. Таблетку вынимали и отжимали между листами фильтровальной бумаги, высушивали и измеряли оптическую плотность сорбата.

Качественно о степени сорбируемости ионного ассоциата судили по изменению цвета белой таблетки ППУ в процессе сорбции.

Количественно сорбцию оценивали по величине степени извлечения (R , %), которую рассчитывали по формуле:

$$R = \frac{C_0 - C}{C_0} \cdot 100,$$

где C_0 и C — концентрации димедрола в растворе до и после сорбции соответственно.

Важным фактором, влияющим на сорбцию, является кислотность водной фазы. Установлено, что чистый краситель сорбируется на ППУ до pH 7, а ионный ассоциат — до pH 10, поэтому для анализа выбрано значение pH 8, так как исключается сорбция СФН (рис. 1). Сорбционное равновесие достигается при 60-минутном контакте фаз (рис. 2).

Из спектров поглощения сорбатов ППУ-[СФН-ДМ], представленных на рис. 3, следует, что максимальное светопоглощение наблюдается при 538 нм. С увеличением концентрации димедрола спектры симбатно гиперхромно смещаются с постоянным максимумом поглощения, что свидетельствует об отсутствии ступенчатого равновесия и извлечении димедрола в одной и той же форме. Окраска сорбатов интенсивна и подчиняется закону светопоглощения в диапазоне концентраций димедрола от 0,05 до 0,5 мг/мл.

Разработан новый твердофазно-спектрофотометрический метод определения димедрола путем обработки раствора окрашенного ионного ассоциата белой таблеткой пенополиуретана с последующим фотометрированием сорбата ППУ-[СФН-М] [7]. Концентрацию димедрола определяли по предварительно построенному градуировочному графику (рис. 4).

Результаты определения димедрола в лекарственных формах ($n = 5$; $P = 0,95$)

Лекарственная форма	Содержание, мг	Найдено	S_r
Tab. dimedroli	50	$50,1 \pm 2,0$	0,033
Sol. dimedroli	10	$9,89 \pm 0,14$	0,012

Построение градуировочного графика. В ряд мерных колб объемом 25 мл вносили 0,4; 0,6; 1; 2; 4; 6; 8; 10 мл раствора димедрола с концентрацией 1 мг/мл и по 10 мл $1 \cdot 10^{-4}$ М раствора сульфоназо. Устанавливали оптимальную кислотность $pH = 8$ и доводили объем раствора до метки дистиллированной водой. Затем полученные растворы переносили в баночки для встряхивания, куда помещали подготовленные таблетки пенополиуретана, которые прижимали стеклянной палочкой для удаления пузырьков воздуха и встряхивали на перемешивающем устройстве LS-220 в течение часа.

Определение димедрола в растворах для инъекций. Содержимое ампул разбавляли в 50 раз. Аликвотную часть полученного раствора (5 мл) обрабатывали по схеме построения градуировочного графика.

Определение димедрола в таблетках. Предварительно определив среднюю массу таблетки, навеску порошка растертых таблеток переносили в колбу на 100 мл и растворяли в небольшом количестве дистиллированной воды. После полного растворения навески для отделения малорастворимых включений раствор фильтровали через сухой фильтр (синяя лента) в мерную колбу объемом 100 мл и доводили объем раствора до метки дистиллированной водой. Аликвотную часть (5 – 10 мл) полученного раствора обрабатывали по схеме построения градуировочного графика.

По разработанной методике определяли димедрол в таблетках и в растворе для инъекций. Результаты статической обработки данных приведены в таблице.

Таким образом, разработан новый твердофазно-спектрофотометрический метод определения димедрола, в котором совмещаются в едином аналитическом цикле концентрирование и собственно анализ. Предложенная методика позволяет определять димедрол без отделения ингредиентов, входящих в состав лекарственных форм и отличается достаточной чувствительностью ($\varepsilon = 12\,300$), воспроизводимостью и экспрессностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. — М.: Медицина, 1986. С. 1080.
2. Мамина Е. А., Болотов В. В., Бондарь В. С. Использование азокрасителя на основе теofilлидина для химико-токсикологического анализа димедрола, промедола, фентанила и циклодола / Химико-фармацевтический журнал. 2002. Т. 36. № 5. С. 46 – 49.
3. Мирзаева Х. А., Ахмедова М. С., Рамазанов А. Ш., Ахмедов С. А. Экстракционно-фотометрическое определение димедрола и папаве-

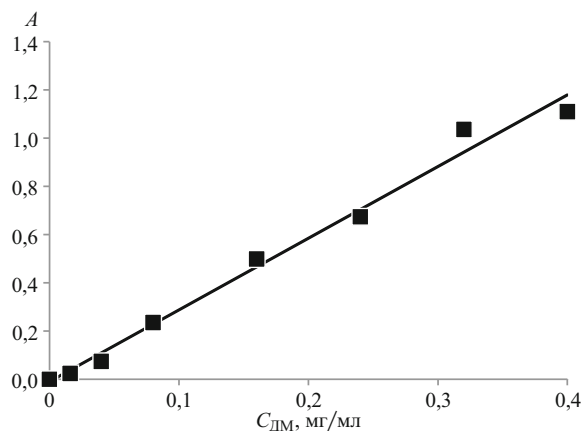


Рис. 4. Градуировочный график для определения ДМ методом ТФС ($\lambda = 538$ нм)

- рина в лекарственных формах / Журн. аналит. химии. 2004. Т. 59. № 3. С. 245 – 249.
4. Пат. 2237237 РФ G 01 N 21/78. Определение димедрола или папаверина / Ахмедова М. С., Мирзаева Х. А., Рамазанов А. Ш.; заявитель и патентообладатель Дагестанский государственный университет. — заявл. 04.12.2002, опубл. 27.09.2004.
 5. Мирзаева Х. А., Кимпаева М. М. Применение спектроскопии диффузного отражения для количественного определения димедрола / «Ломоносов-2013»: материалы международного молодежного форума. 08 – 12 апреля 2013 г. Москва, МГУ имени М. В. Ломоносова.
 6. Дмитриенко С. Г., Золотов Ю. А. Пенополиуретаны в химическом анализе: сорбция различных веществ и ее аналитическое применение / Успехи химии. 2002. Т. 71. № 2. С. 180 – 194.
 7. Пат. 2498295 РФ G 01 N 31122. Определение димедрола / Кимпаева М. М., Мирзаева Х. А.; заявитель и патентообладатель Дагестанский государственный университет. — заявл. 05.10.2012, опубл. 10.11.2013.

REFERENCES

1. USSR State Pharmacopoeia. — Moscow: Meditsina, 1986. P. 1080 [in Russian].
2. Mamina E. A., Bolotov V. V., Bondar' V. S. The use of azo dye based on teofilina for chemical and toxicological analysis of diphenhydramine, promedol, fentanyl and cyclodolum / Khim.-farm. zh. 2002. Vol. 36. N 5. P. 46 – 49 [in Russian].
3. Mirzaeva Kh. A., Akhmedova M. S., Ramazanov A. Sh., Akhmedov S. A. Extraction-photometric determination of dimedrol and papaverine in pharmaceutical dosage forms / J. Anal. Shem. 2004. Vol. 59. N 3. P. 215 – 218.
4. RF Pat. No. 2237237 G 01 N 21/78. Determination of diphenhydramine hydrochloride, or papaverine / Akhmedova M. S., Mirzaeva Kh. A., Ramazanov A. Sh.; applicant and owner Dagestanskii gosudarstvennyi universitet. — appl. 04.12.2002, publ. 27.09.2004 [in Russian].
5. Mirzaeva Kh. A., Kimpaeva M. M. Application of diffuse reflectance spectroscopy for the quantitative determination of diphenhydramine / "Lomonosov-2013": materials of the international youth forum. April 08 – 12, 2013. Moscow, M. V. Lomonosov Moscow State University [in Russian].
6. Dmitrienko S. G., Zolotov Yu. A. Polyurethane foams in chemical analysis: sorption of various substances and its analytical applications / Rus. Chem. Rev. 2002. Vol. 71. N 2. P. 159 – 174.
7. RF Pat. No. 2498295 G 01 N 31122. Determination of diphenhydramine hydrochloride / Kimpaeva M. M., Mirzaeva Kh. A.; applicant and owner Dagestanskii gosudarstvennyi universitet. — appl. 05.10.2012, publ. 10.11.2013 [in Russian].