

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 6

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ЛИСТОПАД—ГРУДЕНЬ

2006 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

### МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

- Громовик Б.П., Боришук В.О., Мокрянин С.М., Кухар О.О.* Дослідження стратегічних пріоритетів управління фармацевтичними організаціями за умови змін середовища функціонування. .... 3
- Кричковська А.М., Марінцова Н.Г., Червецова В.Г., Комар В.С., Хоменко А.І., Новіков В.П.* Оптимізація фінансування лікарського забезпечення шляхом державного регулювання цін та створення системи страхової медицини. .... 9
- Мнушко З.М., Тіманюк І.В., Преснякова В.В.* Дослідження ринку та доступності протигрибкових лікарських засобів. .... 15

### ПРОБЛЕМИ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

- Слабий М.В.* Аналіз динаміки підготовки провізорів у вищих навчальних закладах МОЗ України за 2001—2006 роки. .... 22

### ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

- Шаповалова В.О., Юхта Л.О., Шаповалов В.В., Коляда В.В.* Фармацевтичне право: заходи протидії незаконному транзитному перевезенню контрольованих засобів та речовин. .... 27

### ПРОДУКИ ФАРМАКОНУТРИЦІОЛОГІЇ ЯК ДЖЕРЕЛО ПОПОВНЕННЯ АРСЕНАЛУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

- Сметаніна К.І.* Фармаконутриціологія як науково обґрунтований напрямок профілактичного використання біологічно активних добавок. Повідомлення I. .... 33

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Зіменковський Б.С., Гаврилюк Д.Я., Лесик Р.Б., Куцик Р.В., Атаманюк Д.В.* Вивчення антимікробної активності та молекулярне моделювання похідних тіазолідину з піразолобензоксазиновим фрагментом у молекулі як потенційних інгібіторів MtrB-ферменту. .... 41
- Щербаков О.Б., Корчак Г.І., Сурмашева О.В., Скороход І.М., Міхійенкова Г.І., Горваль А.К.* Вивчення антимікробної активності синтезованих комплексних сполук йоду та срібла. .... 49
- Литка В.В.* Вивчення методу ідентифікації та кількісного визначення основних компонентів біофлавоноїдної фракції. .... 54
- Гайдук О.В., Панталер Р.П., Бланк А.Б.* Експрес-тест для ідентифікації похідних фенотіазину в лікарських препаратах. .... 58
- Яковішин Л.О., Кузнецова Г.Л., Рубінсон М.А., Корж О.М.* Визначення тритерпенових глікозидів у препараті «Геделікс» за допомогою тонкошарової хроматографії. .... 62
- Кухтенко О.С., Ханін В.А., Грудько В.О.* Розробка методу кількісного аналізу діючих речовин супозиторіїв «Проктопантезин». .... 65
- Блажесєвський М.Є., Миронюк П.Л.* Хемілюмінесцентне визначення допаміну в ін'єкційних розчинах за допомогою нітрату 9-ціано-10-метилакридидіну. .... 69
- Паховчишин С.В., Панько А.В., Суховій М.В., Авер'янов Є.В., Семеняка В.І., Петренко О.О.* Структурно-механічні та лікувальні властивості ранозагоювальної та кровоспинної композиції на основі каоліну та кремнезему. .... 73
- Поліщук Т.С., Ткачук І.О., Скрипник Ю.В.* Використання протизапальних і знеболювальних гелів та олій чайного дерева у стоматології. .... 78
- Марчишин С.М., Кошова О.Ю.* Гепатопротекторна активність екстракту пірїю повзучого. ... 80
- Цуркан О.О., Ковальчук Т.В., Гудзенко А.В.* Кульбаба лікарська: розробка методик аналізу лікарської сировини. .... 84
- Алмакаєва Л.Г., Доля В.Г.* Технологічні аспекти створення інфузійних лікарських засобів на основі амінокислот. .... 88



## ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНТНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДОПАМІНУ В ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНАХ ЗА ДОПОМОГОЮ НІТРАТУ 9-ЦІАНО-10-МЕТИЛАКРИДИНІЮ

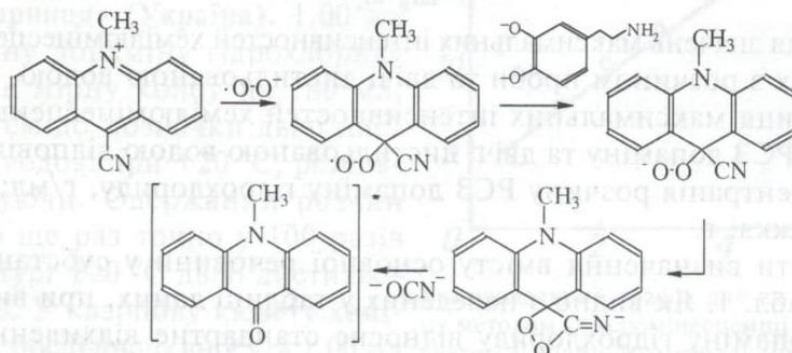
Допаміну гідрохлорид (4-(2-аміноетил)пірокатехіну гідрохлорид) — відомий симпатоміметичний засіб, який застосовується для лікування захворювань серцево-судинної системи. Для кількісного визначення допаміну використовують метод потенціометричного титрування [5], спектрофотометричні [4], кінетико-спектрофотометричні [1] та вольтамперо-метричні методи [7]. Недавно була розроблена чутлива методика кількісного визначення допаміну за ефектом інгібування хемілюмінесценції в реакції каталітичного окиснення люмінолу гідроген пероксидом у присутності гемоглобіну [2], а також методика хемілюмінесцентного визначення  $1 \cdot 10^{-8} \dots 2 \cdot 10^{-7}$  М розчину допаміну у проточно-інжекційному варіанті, яка ґрунтується на інгібіторній дії допаміну в хемілюмінесцентній реакції люцигеніну з солями феруму (II) у присутності кисню [8].

Інтерес являло опрацювання простої та швидкої методики визначення допаміну в ін'єкційному розчині з солями акридинію в дискретному режимі. Тому ми поставили собі за мету опрацювати нову хемілюмінесцентну методику визначення допаміну за реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридинію.

Нами вперше встановлено, що в реакції допаміну з акридинієвими солями — люцигеніном та 9-ціано-10-метилакридинію нітратом (ЦМА) у сильно лужному середовищі спостерігається яскрава хемілюмінесценція. Чутливість реакції з 9-ЦМА значно вища, ніж з люцигеніном. Оптимальними умовами є 0,1 М розчин гідроксиду калію та  $2,5 \cdot 10^{-5}$  М ЦМА. Лінійність залежності максимальної інтенсивності хемілюмінесценції від концентрації спостерігається в інтервалі  $1 \cdot 10^{-7} \dots 2 \cdot 10^{-6}$  М.

Відомо, що ЦМА в лузі специфічно реагує з нуклеофілами-відновниками у присутності в розчині кисню з утворенням проміжної сполуки — діоксетану ЦМА, який розпадається з утворенням молекули метилакридону у збудженому стані. Релаксація збудженої молекули метилакридону в основний стан супроводжується вилученням кванту світла.

Схема перетворень, які обумовлюють утворення емітера ХЛ, має такий вигляд (надоксидний аніон-радикал кисню утворюється як проміжний продукт у первинній стадії реакції окиснення допаміну до його хінонового дегідропохідного оксигеном):





## Експериментальна частина

Розчини робочого стандартного зразка (РСЗ) допаміну виготовляли об'ємно-ваговим методом на двічі дистильованій воді із субстанції допаміну гідрохлориду, яка відповідала вимогам аналітичної нормативної документації (АНД). Вихідний розчин РСЗ містив 0,5000 г основної речовини у 100 мл. Робочі розчини РСЗ одержували відповідним точним розбавленням вихідного розчину двічі дистильованою водою.

Аналізували готову лікарську форму — 0,5 % розчин для ін'єкцій «Дофамін-Дарниця» (Україна).

Нітрат 9-ціано-10-метилакридинію синтезували за методикою [4]. Його розчини виготовляли об'ємно-ваговим методом на  $10^{-3}$  М розчині нітратної кислоти. У роботі використовували концентровані розчини гідроксиду калію без карбонатів [6].

Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на хемілюмінометрі з чутливістю  $0,43 \cdot 10^7$  (фот)/(4π)/поділка з фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ИМТ-0,5 та швидкодіючим потенціометром у відносних одиницях (мВ). Хемілюмінесценцію вимірювали у кварцовій кюветі циліндричної форми діаметром 30 мм з робочим об'ємом 10 мл.

Опрацьовані методики та показана можливість кількісного визначення допаміну гідрохлориду в субстанції та 0,5 % розчині для ін'єкцій «Дофамін-Дарниця» (Україна) методом стандарту.

**Методика кількісного визначення допаміну в субстанції.** Точну наважку субстанції допаміну гідрохлориду 0,4500—0,0550 г розчиняють у двічі дистильованій воді в мірній колбі на 100 мл, доводять об'єм водою до позначки та ретельно перемішують. Одержаний розчин розбавляють ще раз точно в 100 разів при  $+20$  °С двічі дистильованою водою. У кварцову кювету хемілюмінометра послідовно вносять 1,00 мл 1 М розчину калію гідроксиду, 7,5 мл двічі дистильованої води, 1,00 мл розчину проби, ретельно перемішують і переносять у світлонепроникну камеру фотометра, відкривають шторку і вливають за допомогою піпеткового дозувача 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  М розчину ЦМА. Реєструють максимальну інтенсивність світіння. Паралельно проводять контрольний дослід, в якому замість розчину проби використовують двічі дистильовану воду, та дослід з розчином РСЗ, який містить 50 мкг/мл гідрохлориду допаміну. Розраховують різницю значень максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у досліді з розчинами проби та РСЗ допаміну, і значенням максимальної інтенсивності світіння, одержаного в досліді з двічі дистильованою водою відповідно.

Вміст допаміну гідрохлориду в субстанції ( $\omega$ ) може бути розрахований за формулою

$$\omega = \frac{\Delta I \cdot C_0 \cdot 10000 \cdot 100\%}{\Delta I_0 \cdot m_n},$$

де  $\Delta I$  — різниця значень максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у досліді з розчином проби та двічі дистильованою водою, відн. од;

$\Delta I_0$  — різниця максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції у досліді з розчинами РСЗ допаміну та двічі дистильованою водою відповідно, відн. од;

$C_0$  — концентрація розчину РСЗ допаміну гідрохлориду, г/мл;

$m_n$  — наважка, г.

Результати визначення вмісту основної речовини у субстанції допаміну наведено в табл. 1. Як видно з наведених у таблиці даних, при визначенні 5—10 мкг/мл допаміну гідрохлориду відносне стандартне відхилення становило 3,2—4,1 %. Вміст основної речовини в субстанції становив 99,1 %.



Таблиця 1

Результати визначення допаміну гідрохлориду за реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридидію ( $P = 0,95, n = 7$ )

Введено допаміну гідрохлориду, мкг	Знайдено допаміну гідрохлориду, мкг	Метрологічні характеристики
5,0	4,7	$\bar{X} = 4,97$
5,0	5,0	(99,4 %)
5,0	5,2	$S = \pm 2,06 \cdot 10^{-1}$
5,0	4,8	$S\bar{x} = \pm 0,78 \cdot 10^{-1}$
5,0	5,1	$\Delta\bar{x} = \pm 1,9 \cdot 10^{-1}$
5,0	4,8	$s_r = \pm 4,1 \%$
5,0	5,2	$\delta = -0,6 \%$
10,0	10,2	$\bar{X} = 9,87$
10,0	10,0	(98,7 %)
10,0	9,6	$S = \pm 3,21 \cdot 10^{-1}$
10,0	9,6	$S\bar{x} = \pm 1,21 \cdot 10^{-1}$
10,0	9,4	$\Delta\bar{x} = \pm 2,97 \cdot 10^{-1}$
10,0	10,4	$s_r = \pm 3,2 \%$
10,0	9,9	$\delta = -1,3 \%$

**Побудова градуювального графіка.** У кварцову кювету хемілюмінометра послідовно вносять по 1,00 мл 1 М розчину калію гідроксиду, від 0,50 до 5,00 мл  $2,5 \cdot 10^{-6}$  М розчину РСЗ допаміну гідрохлориду,  $(9,50 - x)$  мл двічі дистильованої води (де  $x$  — сумарний об'єм гідроксиду калію та розчину РСЗ у мл), суміш ретельно перемішують і переносять у світлонепроникну камеру фотометра, відкривають шторку і вливають за допомогою піпеткового дозувача 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  М розчину ЦМА. Реєструють максимальну інтенсивність світіння. Паралельно проводять контрольний дослід, в якому замість розчину проби використовують двічі дистильовану воду. Будують градуювальний графік і методом найменших квадратів розраховують рівняння залежності різниці максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції у досліді з розчинами РСЗ і випробуваним розчином з двічі дистильованою водою від концентрації допаміну гідрохлориду.

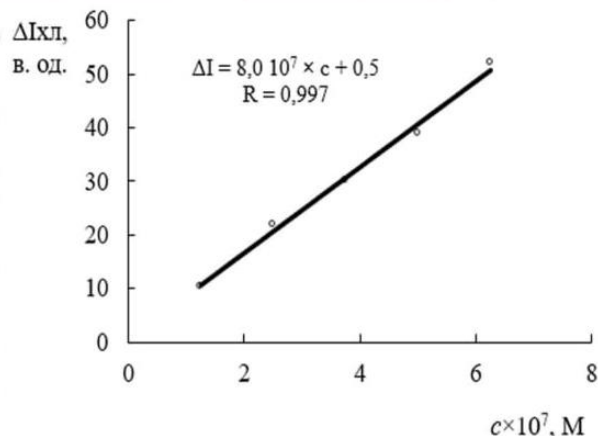
На рисунку представлено градуювальний графік визначення допаміну за реакцією з ЦМА, який має лінійний характер в інтервалі концентрацій  $(1-6) \cdot 10^{-7}$  М допаміну гідрохлориду.

$$\Delta I = 8,0 \cdot 10^7 \times c + 0,5$$

$$R = 0,997$$

Розрахована за даними градуювального графіка нижня межа визначуваних концентрацій  $c_n = 1 \cdot 10^{-7}$  М ( $P = 0,95, n = 7$ ).

**Методика кількісного визначення допаміну в розчині для ін'єкцій 0,5 % «Дофамін-Дарниця» (Україна).** 1,00 мл 0,5 % розчину допаміну гідрохлориду переносять в мірну колбу на 100 мл, доводять об'єм до позначки двічі дистильованою водою при  $+20$  °С, ретельно перемішуючи. Одержаний розчин розбавляють ще раз точно у 100 разів при температурі  $+20$  °С двічі дистильованою водою. У кварцову кювету хемілюмінометра послідовно вносять 1,00 мл 1 М розчину калію гідроксиду, 7,5 мл



Градуювальний графік для визначення допаміну методом хемілюмінесценції за реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридидію:  
 $c$  (ЦМА) =  $2,5 \cdot 10^{-5}$  моль/л;  $c$  (КОН) = 0,1 моль/л



(або 6,5 мл) двічі дистильованої води, 1,00 мл (або 2,00 мл) розчину проби, ретельно перемішують і переносять у світлонепроникну камеру фотометра, відкривають шторку і вливають за допомогою піпеткового дозувача 0,50 мл  $5 \cdot 10^{-4}$  М розчину ЦМА. Реєструють максимальну інтенсивність світіння. Паралельно проводять контрольний дослід, в якому замість розчину проби використовують двічі дистильовану воду, та дослід з розчином РСЗ допаміну, який містить 50 мкг/мл гідрохлориду допаміну. Знаходять різницю значень максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції у досліді з розчинами проби та РСЗ і розчином, одержаним у досліді з двічі дистильованою водою відповідно. Вміст допаміну гідрохлориду в розчині для ін'єкцій у відсотках ( $\omega$ ) розраховують за формулою

$$\omega = \frac{\Delta I \cdot C_0 \cdot 10000}{\Delta I_0 \cdot l},$$

де  $\Delta I$  — різниця значень максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у досліді з розчином проби та двічі дистильованою водою, відн. од;

$\Delta I_0$  — різниця максимальних інтенсивностей хемілюмінесценції, одержаних у досліді з розчинами РСЗ допаміну та двічі дистильованою водою відповідно, відн. од;

$C_0$  — концентрація розчину РСЗ допаміну гідрохлориду, г/мл.

Середній вмісту допаміну в аналізованому розчині становив  $0,4965 \pm 0,0155$  % ( $99,3 \pm 3,1$  %) (табл. 2).

Таблиця 2

Результати хемілюмінесцентного визначення допаміну гідрохлориду 0,5 % в розчині для ін'єкцій «Дофамін-Дарниця» (Україна) за реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридинію ( $P = 0,95$ ,  $n = 7$ )

Вміст допаміну гідрохлориду, мкг	Знайдено допаміну гідрохлориду		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
9,94*	9,6	96,0	$\bar{X} = 9,93$ (99,3 %) $S = \pm 3,34 \cdot 10^{-1}$ $S\bar{x} = \pm 1,26 \cdot 10^{-1}$ $\Delta\bar{x} = \pm 3,1 \cdot 10^{-1}$ $s_r = 3,4$ % $\delta = -0,1$ %
	10,3	103,0	
	10,0	100,0	
	9,7	97,0	
	9,55	95,5	
	10,4	104,0	
	9,95	99,5	

\* За даними чинної фармакопейної методики.

## Висновки

1. Вивчено хемілюмінесцентну активність допаміну гідрохлориду в реакції з 9-ціано-10-метилакридинію нітратом в сильно лужному середовищі.

2. Розроблено методику кількісного визначення допаміну хемілюмінесцентним методом за реакцією з нітратом 9-ціано-10-метилакридинію та показана можливість здійснення аналізу субстанції допаміну та 0,5 % розчину для ін'єкцій «Дофамін-Дарниця» (Україна) на вміст допаміну методом стандарту. При визначенні 5—10 мкг/мл допаміну гідрохлориду відносно стандартне відхилення становить 3,2—4,1 %. Нижня межа визначуваних концентрацій  $c_n = 1 \cdot 10^{-7}$  М.

1. Афхами А., Хатами Х.А. // Журн. аналит. хімії. — 2003. — Т. 58, № 2. — С. 157—160.
2. Блажеєвський М.Є., Бондаренко Н.Ю. // Журн. орган. та фармац. хімії. — 2005. — Т. 3, № 3. — С. 79—82.
3. Лайтinen Г.А., Харрис В.Е. Химический анализ: Пер. с англ./ Под ред. Ю.А.Клячко. — 2-е изд., перераб. — М.: Химия, 1979. — 624 с.



4. Рейди Н. Рами, Сридеви Дж., Прабхавати К. и др. // Журн. аналит. химии. — 2005. — Т. 60, № 3. — С. 284—285.
5. Шведене Н.В., Бердникова Л.П., Пахмутова Е.В. и др. // Вестн. МГУ. Сер. 2. — 1999. — Т. 40, № 4. — С. 237—240.
6. Kaufmann A., Albertini A. // Berichte. — 1909. — Bd. 42. — S. 2002—2005.
7. Oni Joshua, Nyokong Tebello // Anal. chim. acta. — 2001. — Vol. 434, № 1. — P. 9—21.
8. Zang Lihe, Teshima Norio, Hosebe Takashi et al. // Talanta. — 1999. — Vol. 50, № 3. — P. 677—683.

Надійшла до редакції 17.07.2006.

*Н.Е.Блажеевский, П.Л.Миронюк*

#### ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОПАМИНА В ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРАХ С ПОМОЩЬЮ НИТРАТА 9-ЦИАНО-10-МЕТИЛАКРИДИНИЯ

Исследована хемилюминесценция нитрата 9-циано-10-метилакридиния в щелочной среде в присутствии допамина. Разработаны методики и показана возможность количественного определения допамина гидрохлорида в субстанции и 0,5 % инъекционном растворе. Относительное стандартное отклонение не превышает 4,1 %. Нижняя граница определяемых содержаний допамина гидрохлорида составляет  $1 \cdot 10^{-7}$  моль/л.

*M.Y. Blazheevskiy, P.L. Mironuk*

#### QUANTITATIVE DETERMINATION OF DOPAMINE IN INJECTIONS SOLUTIONS BY CHEMILUMINESCENT METHOD WITH 9-CYANO-10-METHYACRIDINIUM NITRATE

#### SUMMARY

Chemiluminescent reaction of 9-cyano-10-methyacrindinium nitrate with dopamine in the presence in alkali medium has been investigated. Possibility has been shown and methods of quantitative determination of dopamine hydrochloride in substance and injection solution was developed. Relative standard deviation does not more 4,1 %. Lower limit of determination  $1 \cdot 10^{-7}$  mol/l.

УДК 615.454.2:665.3

*С.В.ПАХОВЧИШИН, д-р хім. наук, А.В.ПАНЬКО, інженер,  
М.В.СУХОВІЙ, д-р мед. наук, проф., Є.В.АВЕР'ЯНОВ, науковий співроб.,  
хірург, В.І.СЕМЕНЯКА, канд. біол. наук, О.О.ПЕТРЕНКО, старший інженер*

*Інститут біологічної хімії ім. Ф.Д.Овчаренка НАН України,  
Інститут гематології та трансфузіології,  
Національний аграрний університет*

#### СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНІ ТА ЛІКУВАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ ТА КРОВОСПИННОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КАОЛІНУ ТА КРЕМНЕЗЕМУ

Для забезпечення місцевого гемостазу при лікуванні поверхневих ран традиційно використовують препарати, що сприяють згортанню крові у рані (тромбін, гемостатична губка, епсилон-амінокапронова кислота та ін.). Тривалість гемостазу, отриманого при їх використанні, недостатня. Це зумовлено ензимною активністю наявної патологічної мікрофлори та зростанням концентрації токсичних речовин у рані.

Недоліки місцевого лікування визначають необхідність пошуку нових лікарських засобів, які можна було б використовувати поряд із замісною трансфузійною терапією при наданні комплексної лікарської допомоги хворим на гемофілію.