

Рекомендована канд. фармац. наук, доц. Л.В. Соколовою  
УДК 615.454.1:615.28:616-073.524

## РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МІРАМІСТИНУ В МАЗІ “ФІМОСТИН”

© В.О. Грудько, Ю.В. Шмирьова

Національний фармацевтичний університет, Харків

**Резюме:** запропоновано методику кількісного визначення мірамістину в присутності натрію диклофенаку у складі мазі “Фімостин” методом екстрактивної фотометрії з метиловим оранжевим. Встановлено, що, залежно від рН середовища, диклофенак також може утворювати іонні асоціати з мірамістином або метилоранжем.  
**Ключові слова:** мазь, кількісне визначення, мірамістин, екстрактивна фотометрія, рН середовища, іонний асоціат.

**ВСТУП.** Для консервативної терапії фімозу та його ускладнень кафедрами промислової фармації НФаУ та урології ХМАПО створено мазь “Фімостин”, активними речовинами якої є антисептик широкого спектра дії мірамістин та нестероїдний протизапальний засіб натрію диклофенак [5]. Як носій запропоновано водорозчинну основу, що містить проксанол-268, пропіленгліколь, поліетиленоксид-400 та гліцерин.

Метою роботи є розробка методики кількісного визначення мірамістину в складі мазі “Фімостин”. Субстанцію мірамістину визначають ацидиметрією в неводному середовищі, двофазним титруванням з натрію лаурилсульфатом, меркуриметрично [1, 2, 8, 9]. Однак ці методи мають деякі обмеження при аналізі м'яких лікарських форм.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Об'єктами дослідження обрано модельні зразки мазі “Фімостин”, мажевої основи, розчини стандартні зразки (СЗ) мірамістину та натрію диклофенаку. Як стандартний зразок використовували субстанції натрію диклофенаку і мірамістину, які відповідають вимогам ФС.

Дослідження проводили на спектрофотометрі СФ-46. УФ-спектр мірамістину має три різких, вузьких максимуми при 258, 264, 270 нм (рис. 1) бензольного типу, обумовлених  $\pi$ - $\pi^*$  переходом електронів ароматичного ядра, які не можна вважати аналітичною смугою для визначення мірамістину методом прямої спектрофотометрії.

Солі четвертинних амонійних основ визначають екстракційно-фотометричним методом, використовуючи як реактив кислотні барвники або забарвлені неорганічні комплексні кислоти. На здатність екстрагуватися органічними розчинниками впливають склад та структура іонів, властивості екстрагента, рН водної фази та ін [6].

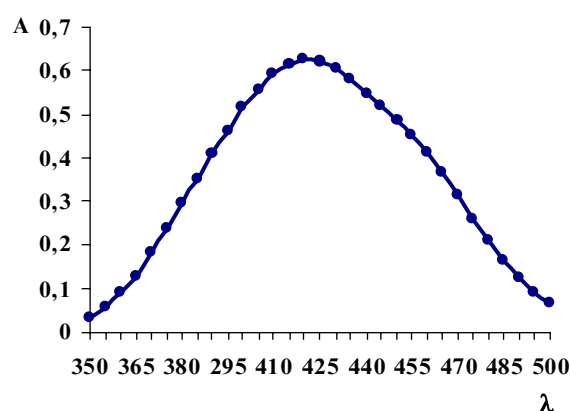
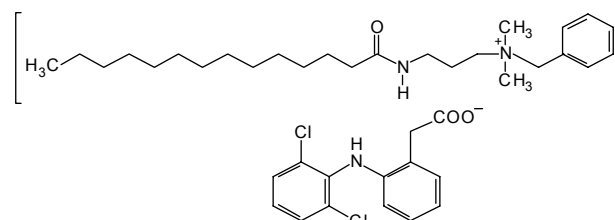


Рис. 1. Спектр мірамістину в суміші етиловий спирт – 1 М НСІ (99:1)

Відомо визначення мірамістину методом екстракційної фотометрії з бромтимоловим синім [11]. Спектр поглинання хлороформного екстракту асоціату мірамістину з бромтимоловим синім має широкий високоінтенсивний максимум при 418 нм. Однак кількісне визначення мазі показало занижені результати. Ми припускаємо, що в лужному середовищі аніон натрію диклофенаку утворює з мірамістином іонний асоціат, який і маскує частину мірамістину:



Структура іонного асоціату мірамістину з диклофенаком (за припущенням).

В кислому середовищі бромтимоловий синій екстрагується хлороформом і без мірамістину.

Для кількісного визначення органічних основ (алкалоїдів, катіонних ПАР) широко використовують метиловий оранжевий [6]. Ми дослідили можливість його застосування для визначення мірамістину. Встановлено, що мірамістин утворює з метиловим оранжевим іонний асоціат, який добре екстрагується хлороформом. Абсорбційний спектр хлороформного розчину цього асоціату в області від 350 до 500 нм має  $\lambda_{\text{max}}$  при 421 нм, який може бути використаний як аналітична смуга поглинання (рис. 2).

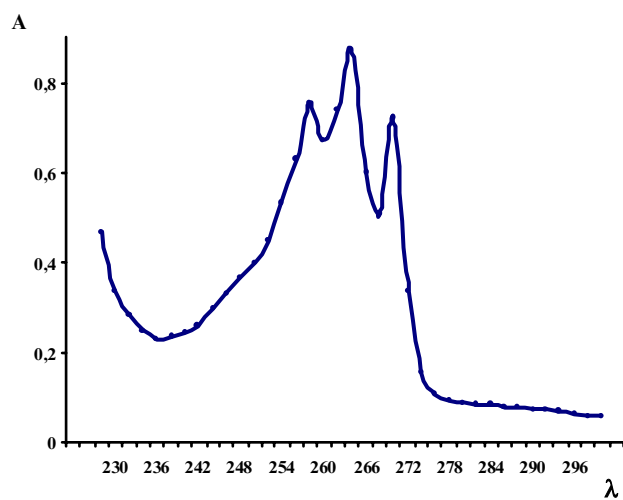


Рис. 2. Спектр поглинання хлороформного екстракту іонного асоціату мірамістину з метиловим оранжевим.

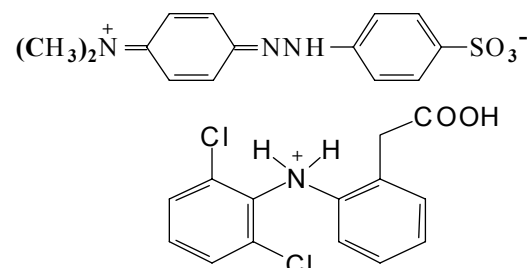
В ході дослідження виявлено, що в лужному середовищі розчини мазі дають меншу оптичну густину, ніж хлороформні екстракти іонного асо-

ціату із розчину СЗ мірамістину і розчинів СЗ мірамістину з основою відповідної концентрації. Як і у випадку з бромтимоловим синім, це можна пояснити утворенням іонного асоціату диклофенаку з мірамістином.

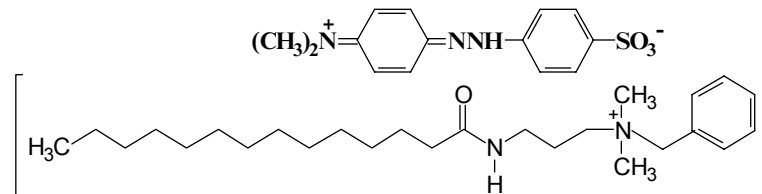
Оптична густина хлороформних екстрактів йонних асоціатів мірамістину в присутності натрію диклофенаку зменшується на  $\approx 14\%$ . Натрію диклофенак і метиловий оранжевий знаходяться в надлишку до кількості мірамістину. Вірогідно, асоціат мірамістину з диклофенаком менш стійкий, ніж з метилоранжем, однак маскує частину речовини.

Дослідження при кислому рН, де карбоксильна група натрію диклофенаку знаходиться в неіонізованому стані, показало, що розчини мазі дають завищену оптичну густину порівняно з хлороформними екстрактами іонного асоціату СЗ мірамістину.

Вочевидь, натрію диклофенак, як похідне дифеніламіну, в кислому середовищі протонується і утворює катіон, який з метиловим оранжевим дає іонний асоціат, що також екстрагується хлороформом.



Структура іонного асоціату диклофенаку з метилоранжем (за припущенням).



Структура іонного асоціату мірамістину з метилоранжем (за припущенням).

Результати пошуку оптимального значення рН, при якому оптична густина в досліді з розчинами СЗ мірамістину і диклофенаку максимально збі-

гатиметься з оптичною густиною в досліді з розчином тільки мірамістину, наведено в таблиці 1. Буферні розчини готували за [3].

Таблиця 1.

рН	8,0	7,5	7,0	6,5	6,0	5,5
$A_{\text{ст}}$	0,678	0,654	0,655	0,638	0,649	0,659
$A_{\text{ст+Na дикл.}}$	0,587	0,557	0,638	0,677	0,714	0,724

Найменшою є різниця при рН 6,5-7,5. Уточнення показало, що натрію диклофенак не впливає на результати кількісного визначення міра-

містину в середовищі фосфатного буферного розчину з рН 6,8 (табл. 2).

Таблиця 2.

pH	7,2	7,0	6,9	6,8	6,7	6,6
A <sub>ст</sub>	0,648	0,636	0,639	0,656	0,646	0,648
A <sub>ст+На дикл.</sub>	0,557	0,637	0,643	0,657	0,662	0,683

Світлопоглинання хлороформного екстракту іонного асоціату мірамістину з метиловим оранжевим підкорюється закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від  $0,6 \cdot 10^{-4}$  до  $2,4 \cdot 10^{-4}$  г/мл.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** В результаті проведених досліджень запропоновано таку методику кількісного визначення мірамістину в мазі:

1,5 г мазі (точна наважка) розчиняють в етиловому спирті, кількісно переносять в мірну колбу ємністю 25 мл, доводять до позначки і перемішують. В ділянку лійку вміщують 30 мл буферного розчину з pH 6,8, додають 1,5 мл розчину метилового оранжевого, 1 мл розчину мазі, перемішують 1 хв, додають 8 мл хлороформу, екстракують 2 хв, відстоюють 2 хв і відділяють хлороформний шар у мірну пробірку ємністю 15 мл. Екстракцію повторюють двічі по 4 мл, об'єднані екстракти доводять до 15 мл хлороформом, перемішують. Оптичну густину екстракту вимірю-

ють на спектрофотометрі при довжині хвилі 421 нм щодо хлороформу. Паралельно проводять дослід з 1 мл  $1,5 \cdot 10^{-4}$  г/мл розчину СЗ мірамістину.

Вміст мірамістину ( $X_1$ ) в 1 г мазі розраховують за формулою:

$$X_1 = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot V_1 \cdot V_{2cm} \cdot 1}{A_0 \cdot m_1 \cdot V_2 \cdot V_{1cm} \cdot V_{3cm}} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 0,0625}{A_0 \cdot m_1}$$

де

$A_1$  – оптична густина випробовуваного розчину;

$A_0$  – оптична густина розчину порівняння;

$m_1$  – маса наважки препарату, г;

$m_0$  – маса наважки СЗ мірамістину, г.

Вміст мірамістину в 1 г препарату має бути від 0,00225 г до 0,00275 г.

Статистичні дані підтверджують коректність цієї методики (табл. 3).

Таблиця 3. Метрологічні характеристики методу кількісного визначення мірамістину

$\mu$	$\nu$	$\bar{X}$	$S^2$	$s$	$P$	$t(P,\nu)$	$\Delta x$	$\epsilon, \%$
<i>Вибірка № 1</i>								
0,2500	5	0,2453	$1,42710^{-5}$	0,00378	0,95	2,571	0,0039	1,615
<i>Вибірка № 2</i>								
0,2496	5	0,2458	$1,22710^{-5}$	0,003488	0,95	2,571	0,0036	1,489

**ВИСНОВКИ.** 1. В ході розробки екстрактивно-фотометричної методики кількісного визначення мірамістину в мазі "Фімодин" вивчено вплив pH середовища на оптичну густину хлороформних екстрактів. Встановлено, що, залежно від pH середовища, диклофенак також може утворювати

асоціати з мірамістином і метилоранжем.

2. Підібрано оптимальне значення pH і розроблено екстрактивно-фотометричну методику кількісного визначення мірамістину в мазі.

3. Розроблену методику включено до проекту АНД на мазь під умовною назвою "Фімодин".

#### Література

1. ВФС 42-2047-91.

2. ВФС 42У-1-911-98.

3. Горонівський І.Т., Назаренко Ю.П., Некряч Е.Ф. Краткий справочник по химии. – К.: Наук. думка, 1987. – 830 с.

4. Державна фармакопея України: перше видання. – Харків, 2001.

5. Козелкова Ю.В., Бухмін О.В. Актуальні питання терапії фімозу // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, № 6 (додаток). – С. 21-22.

6. Коренман И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Химия, 1975. – 360 с.

7. Методы определения органических соединений. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Химия, 1975. – 360 с.

8. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П. Георгиевского. – Х.: РИРЕГ, 1996. – 784 с.

9. ТУ У 13695541.004-97.

10. ФС 42-3498-98.

11. ФС 42У -1/37-187-97.

**РОЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИРАМИСТИНА В МАЗИ “ФИМОСТИН”****В.А. Грудько, Ю.В. Шмырёва***Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** предложена методика количественного определения мирамистина в составе мази “Фимостин” методом экстрактивной фотометрии с метиловым оранжевым. Установлено, что, в зависимости от pH среды, диклофенак также может образовывать ионные ассоциаты с мирамистином и метиловым оранжевым.

**Ключевые слова:** мазь, количественное определение, мирамистин, экстрактивная фотометрия, pH среды, ионный ассоциат.

**ELABORATION OF MIRAMISTIN QUANTITATIVE ANALYSIS METHOD IN THE OINTMENT “PHYMOSTIN”****V.O. Hrudko, Yu.V. Shmyryova***National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** the method of miramistin quantitative analysis in sodium diclofenac presence in the composition of ointment “Phymostin” by extractive photometry with methyl orange has been suggested. It has been established that depending on medium reaction diclofenac also can form ionic associates with miramistin or methyl orange.

**Key words:** ointment, quantitative analysis, miramistin, extractive photometry, medium reaction, ionic associate.

*Рекомендована д-м біол. наук, проф. І.М. Кліщем*

УДК 582.998.2 – 035.85: 615.282

**СКРИНІНГ ФУНГІСТАТИЧНОЇ ДІЇ ЕФІРНИХ ОЛІЙ ДЕЯКИХ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ ARTEMISIA L.****© О.В. Мазулін, О.В. Гречана, О.М. Светашов, Г.П. Смойловська***Запорізький державний медичний університет*

**Резюме:** проведено скринінг фунгістатичної дії ефірних олій полинів гіркокого, звичайного, австрійського флори південного сходу України з виявленням ефекту статичної дії на зростання патогенних грибкових мікроорганізмів.

**Ключові слова:** ефірні олії, мікостатична дія, полин гіркий, полин звичайний, полин австрійський.

ВСТУП. Численні дані свідчать, що серед величезної кількості лікарських препаратів, які застосовуються в наш час у світовій медичній практиці для профілактики та лікування захворювань, більш як 45 % складають препарати рослинного походження.

Збільшується зацікавленість ними. І це пояснюється тим, що: по-перше, не чинять шкоди організму людини (це дозволяє використовувати їх при хронічних захворюваннях довгий час);

по-друге, багато представників з фітозасобів є складними нативними сумішами біологічно активних сполук, які у комплексі виявляють особливо виражену дію, тоді як окремі складові не дають очікуваного ефекту.

Враховуючи наявні проблеми у медикантозній практиці та поширенні мікозів, нашу увагу привернули вищі рослини, для яких раніше автори довели здатність згубно діяти на патогенні грибкові мікроорганізми. Недоліком при аналізі