

УДК 615.015.4:615.282

DOI

Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О. Гончар, І. В. Коваленко, О. В. Яцула
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ, ПРОТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ “ДЕКАМЕТОКСИН®”

У статті наведено результати дослідження медичних, фізико-хімічних властивостей вітчизняного лікарського препарату “Декаметоксин®” (Decamethoxinum®) Дослідного виробництва Інституту органічної хімії Національної академії наук України. Встановлено, що лікарський препарат “Декаметоксин®” (ДКМ®) відповідає встановленим для патентованого взірця медичним, фізико-хімічним вимогам (забарвлення, прозорість, розчинність, питоме оптичне обертання, допустима кількість супровідних домішок, сульфатна зола, важкі метали, залишкова кількість органічних речовин, втрата при висушуванні не більше 4,5 % маси). Доведено кінетику вивільнення ДКМ® у водне середовище з медичних матеріалів. Встановлено тривале (15 діб) програмоване контрольоване вивільнення ДКМ®, яке перебігає за дифузійно-кінетичним механізмом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: декаметоксин®, фізичні, хімічні властивості, кінетика.

ВСТУП. Антисептика є одним із найпоширеніших і доступних методів лікування та профілактики інфекційних захворювань та ускладнень. Масштаби застосування антисептиків різко зростають у практичній охороні здоров'я. Щоденно антисептичні лікарські препарати використовують у системі протимікробних заходів для профілактики та лікування інфекційних хвороб [1, 2].

Терміни “протимікробні препарати”, “антисептичні препарати” застосовують для характеристики властивостей хімічних речовин різного походження. Протимікробною речовиною називають природну, зазвичай молекулярну, форму речовини. Антисептичні засоби належать до лікарських форм, які містять протимікробні речовини та дозволені в установленому законом порядку для використання в медичній практиці. Антисептичний лікарський препарат має фізичну форму, яка часто відрізняється від природного стану хімічної сполуки, містить її в точній дозі. З однієї протимікробної речовини можна виготовляти лікарські форми антисептиків. До протимікробних речовин належать хімічні сполуки, які проявляють високу протимікробну дію, в дозволених дозах не шкодять організму людини. Застосування передбачає лікування та профілактику інфекційних захворювань після всебічного дослідження [3].

© Г. К. Палій, О. А. Назарчук, О. О. Гончар, І. В. Коваленко, О. В. Яцула, 2016.

Антисептичні препарати мають переважно мікробоцидну дію на поверхні шкіри, слизових оболонок, ранових поверхнях, порожнинах тіла (епісоматично). Вони розчиняються в ліпідах, воді. Антисептичні лікарські препарати синтезують на різних підприємствах. Антисептичні препарати-генерики належать до лікарських засобів, термін дії патентного захисту яких закінчився. За вимогами до стабільної ефективності, безпеки генеричних антисептичних лікарських препаратів, які виготовляють виробники, обґрунтовано введено поняття “біологічна еквівалентність” (біоеквівалентність) як показник якості антисептичного лікарського засобу [3–5].

Ефективність генериків зумовлена їх біологічною доступністю, яка характеризує швидкість і ступінь накопичення протимікробної речовини у вогнищі запалення. Порушення всмоктування лікарської речовини промислових серій можуть порушувати надходження необхідної ефективної дози антисептичного засобу [6].

Дослідження медичних, фізико-хімічних властивостей вітчизняного антисептичного лікарського засобу “Декаметоксин®” (ДКМ®) залишається актуальним, тому що еквівалентний протимікробний лікарський препарат різних виробників повинен володіти однаковою біодоступністю. Лікувальну, профілактичну, протимікробну активність ДКМ® зумовлюють його медичні, мікробіологічні, фізичні та хімічні властивості.

Протимікробна активність ДКМ® залежить від хімічної чистоти, хімічних речовин, використання різноманітних хімічних технологій. Важливе значення для біоеквівалентності цього препарату має застосування для синтезу антисептика L-ментолу, одержаного синтетичним шляхом або з м'яти перцевої. Доведено, що ДКМ®, який містить у складі молекули синтетичний L-ментол, має на один порядок нижчу протимікробну активність порівняно з порошком ДКМ®, отриманим із рослинного L-ментолу [7].

Біоеквівалентність антисептичного лікарського препарату “Декаметоксин®” має важливе мікробіологічне, клінічне, фармацевтичне, економічне значення. Субстанцію (порошок) ДКМ® синтезують хімічні підприємства ряду країн з використанням різних хімічних речовин і технологій. Генеричний лікарський препарат “Декаметоксин®” повинен відповідати стандартам якості протимікробної активності, безпеці порівняно з оригінальним патентованим ДКМ®. Генеричний декаметоксин® і патентований препарат необхідно розглядати як біоеквівалентні за фізичними, хімічними, медичними ознаками, рівнем протимікробної активності [7].

Метою роботи було дослідити медичні, фізичні, хімічні властивості вітчизняного лікарського препарату “Декаметоксин®”.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Субстанцію декаметоксину® (Decamethoxinum®) одержали з Дослідного виробництва Інституту органічної хімії Національної академії наук України (ДВ ІОХ НАН України). Препарат розфасовували по 0,5; 1,0 кг у банки типу БВ-1000-63-БС, БВ-2000-63-БС (ТУ У 00333888.003-98), закупорені кришками нагвинчуваними пластмасовими з прокладками картонними ущільнювальними типу 1.1.

Кришку і частину горловини обтягували пергаментом (ГОСТ 1341-84) та обв'язували шпагатом із луб'яних волокон (ГОСТ 17808-88) або нитками бавовняними (ГОСТ 6309-93). Кінці ниток скріплювали на кришці паперовою маркою із зображенням товарного знака заводу-виробника і заливали парафіном (ГОСТ 23683-89). Етикетку виготовляли з паперу етикеткового (ГОСТ 7625-86). Кожну банку обгортали папером обгортковим (ГОСТ 8273-75).

Використовували подвійні пакети по 0,5 або 1,0 кг (ГОСТ 64-065-88) з плівки поліетиленової марки Н (ГОСТ 10354-82). Внутрішній та зовнішній пакети термозварювали. Між пакетами вкладали етикетку з паперу етикеткового (ГОСТ 7625-86) або паперу писального (ГОСТ 18510-87). Пакети обгортали папером обгортковим (ГОСТ 8273-75) і обв'язували шпагатом із луб'яних волокон (ГОСТ 17808-88) або нитками бавовняними (ГОСТ 6309-93). Кінці ниток заклеювали етикеткою з паперу етикеткового (ГОСТ 7625-86).

На етикетці вказували маркування “Україна”, “Дослідне виробництво Інституту органічної хімії НАН України”, товарний знак і адресу, назву препарату латинською та українською або латинською, українською і російською мовами, його масу (кг), умови зберігання, реєстраційний номер, номер серії, термін придатності та штриховий код.

Зберігають ДКМ® у сухому, захищеному від світла місці при температурі, не вищій +25 °С. Термін придатності – 3 роки.

Хімічна назва антисептичного лікарського препарату “Декаметоксин®”: 1,10-Декаметиленбіс (N,N-диметилментоксикарбонілметил) – амонію дихлорид. Молекулярна формула: $C_{38}H_{74}Cl_2N_2O_4$ (рис. 1). Молекулярна маса – 693,9.

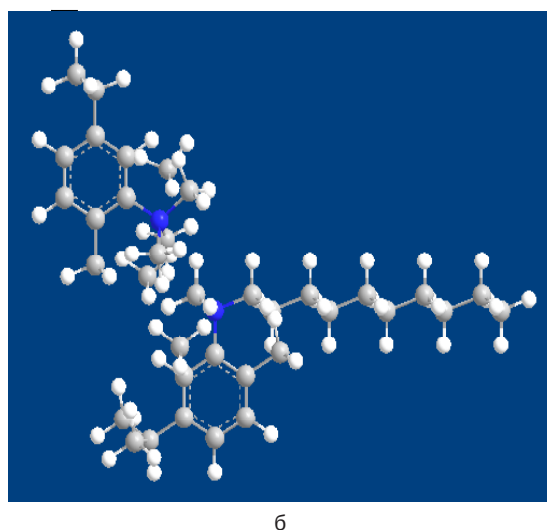
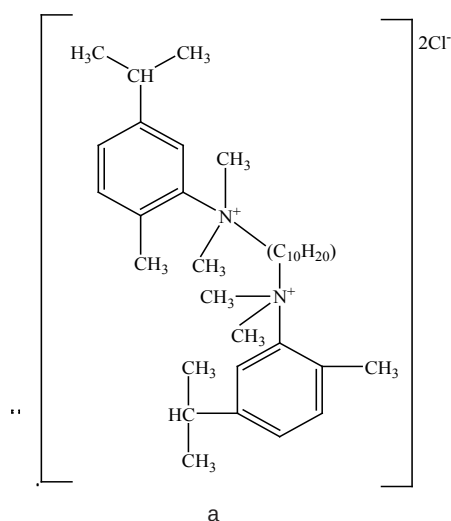


Рис. 1. Декаметоксин® (Decamethoxinum®): а – структурна хімічна формула; б – просторова будова ДКМ® у форматі 3D.

Всебічне дослідження фізико-хімічних властивостей антисептичного лікарського засобу “Декаметоксин[®]” проводили з використанням обов’язкових методів контролю препарату відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) [10].

Ідентифікували препарат таким чином: перша ідентифікація – А, В, С; друга ідентифікація – D, E, F.

А. Інфрачервоний спектр поглинання (ДФУ, 2.2.24) субстанції, попередньо висушеної до постійної маси, отримано в дисках з калію бромідом (1 мг субстанції в 200 мг калію броміду) в межах від 400 до 4000 см⁻¹.

В. Субстанція повинна відповідати вимогам щодо питомого оптичного обернення, зазначеним у розділі “Випробування на чистоту”.

С. Температура плавлення (ДФУ, 2.2.14) – від 163 до 168 °С (із розкладанням).

D. 0,02 г субстанції розчиняють у 10 мл води, додають 0,5 мл азотної розведеної кислоти. Осад, що утворився, відфільтровують. Фільтрат дає реакцію (а) на хлориди (ДФУ, 2.3.1).

E. 0,01 г субстанції розчиняють в 1 мл сірчаної кислоти, додають 1 мл свіжоприготовленого ваніліну реактиву. З’являється жовте забарвлення, яке при додаванні 1 мл води переходить у малиново-червоне (ментол).

F. 0,1 г субстанції розчиняють у 0,5 мл води, додають 4 краплі приготовленого *ex tempore* лужного розчину гідроксиламіну і залишають на 2 хв. Осад, що утворився, розчиняють в 1 мл 96% спирту, додають по 2 краплі хлористоводневої розведеної кислоти та розчину хлориду заліза (III): розчин забарвлюється у червонуватий колір (декаметоксин).

Випробовували ДКМ[®] на чистоту. Для цього розчин S 2,50 г субстанції розчиняли у воді, вільній від вуглецю діоксиду, і доводили об’єм розчину розчинником до 50 мл. Визначали прозорість та кольоровість розчину. Для визначення рН 10 мл розчину S доводили водою, вільною від вуглецю діоксиду, до об’єму 50 мл. Вимірювали питоме оптичне обернення (2,50 г субстанції розчиняли у 96 % спирті й доводили об’єм розчину тим самим розчинником до 25 мл). Відомо, що ДКМ[®] може містити такі супровідні домішки, як ментоловий ефір хлороцтової кислоти і тетраметилдіамінодекан. Для контролю супровідних домішок, які може містити ДКМ[®], визначали ментоловий ефір хлороцтової кислоти і тетраметилдіамінодекан методом тонкошарової хроматографії, використовуючи хроматографічні пластинки Silufol R або Sorbfil ПТСХ-ПА розміром 10×15 см (ДФУ, 2.2.27).

Для визначення ментолового ефіру хлороцтової кислоти готували випробовуваний

розчин. Для цього 0,4 г субстанції розчиняли в 10 мл 96 % спирту. Розчин порівняння (а), який містив 0,01 г ментолового ефіру хлороцтової кислоти (СТП 01-96), поміщали в мірну колбу на 100 мл, розчиняли в 70 мл 96 % спирту, доводили об’єм розчину тим самим розчинником до позначки, перемішували. Розчин порівняння (b) готували з 5 мл розчину порівняння (а), який доводили 96 % спиртом до 10 мл і перемішували.

На лінію старту хроматографічної пластинки, попередньо промитої в суміші розчинників 96 % спирт–ацетон–вода (2:4:1) та висушеної на повітрі протягом 30 хв, наносили 10 мкл (400 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (1 мкг) розчину порівняння (а), 10 мкл (0,5 мкг) розчину порівняння (b) і послідовно в одну точку 10 мкл (400 мкг) випробовуваного розчину та 10 мкл (1 мкг) розчину порівняння (а) (суміш для перевірки придатності хроматографічної системи).

Відповідно до методики, пластинку висушували на повітрі протягом 10 хв та поміщали у хроматографічну камеру зі свіжоприготовленою сумішшю розчинників гексан – ацетон (5:1). Коли фронт розчинників проходив 12 см від лінії старту, пластинку виймали з камери, висушували на повітрі впродовж 5 хв, опромінювали нефільтрованим УФ-світлом протягом 5 хв, використовуючи опромінювач ртутно-кварцовий типу ОКН-11. Пластинку рясно обприскували аміачним розчином срібла нітрату і вдруге опромінювали тим же нефільтрованим УФ-світлом (5 хв). Оцінювали результат за хроматограмою.

Для визначення тетраметилдіамінодекану готували випробовуваний розчин з 0,1 г субстанції, яку розчиняли в 10 мл 96 % спирту. Розчин порівняння (а) готували з 0,05 г тетраметилдіамінодекану (СТП 02-96), який поміщали в мірну колбу на 50 мл, розчиняли в 30 мл 96 % спирту, доводячи об’єм розчину тим самим розчинником до позначки, і перемішували. Розчин порівняння (b) готували з 1 мл розчину порівняння (а), який поміщали в мірну колбу на 25 мл, доводили об’єм розчину 96 % спиртом до позначки та перемішували. Розчин порівняння (c) готували з 5 мл розчину порівняння (b), який доводили 96 % спиртом до 10 мл, перемішували.

На лінію старту хроматографічної пластинки, попередньо промитої в ацетоні та висушеної на повітрі протягом 30 хв, наносили 10 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину, 10 мкл (0,4 мкг) розчину порівняння (b), 10 мкл (0,2 мкг) розчину порівняння (c) і послідовно в одну точку 10 мкл (100 мкг) випробовуваного розчину та 10 мкл (0,4 мкг) розчину порівняння (b) (суміш для перевірки придатності хроматографічної системи).

Пластинку з нанесеними пробами висушували на повітрі (5 хв), поміщали в камеру із сумішшю розчинників 10,5 % розчин калію фосфату однозаміщеного–вода–спирт ізопропіловий–метанол–етилацетат (5:11:5:2:3). Якщо фронт розчинників проходив 12 см від лінії старту, пластинку виймали з камери, висушували на повітрі протягом 30 хв, рясно обприскували свіжоприготовленим розчином, одержаним шляхом змішування рівних об'ємів розчинів калію йодовісмутату й аскорбінової кислоти (10 г/л). Пластинку оцінювали візуально.

Залишкову кількість таких органічних розчинників, як ацетон, етилацетат та ацетонітрил, визначали хроматографічно. Використовували газовий хроматограф із програмуванням температури, з дільником потоку, обладнаний полуменево-іонізаційним детектором, колонкою кварцовою капілярною RTX®-1301 розміром 30 м×0,53 мм, вкритою шаром нерухомої фази, що складається із 6 % ціанопріпілфенілу і 94 % диметилполісилоксану, товщиною 3 мкм (фірма "Restek Corporation", США). Для дослідження готували випробовуваний та розчин внутрішнього стандарту *ex tempore*. Для приготування випробовуваного розчину брали точну наважку (1,0 г) субстанції, яку поміщали в мірну колбу на 10 мл, розчиняли в 6 мл води, додавали 1 мл розчину внутрішнього стандарту (метанолу), доводили об'єм розчину водою до позначки і перемішували.

Розчин внутрішнього стандарту готували з 0,10 г (точна наважка) метанолу, який поміщали в мірну колбу на 100 мл, в яку попередньо вносили 20 мл води, доводили об'єм водою до позначки і перемішували.

Розчин ацетону. Близько 0,10 г (точна наважка) ацетону поміщали в мірну колбу на 100 мл, в яку попередньо вносили 20 мл води, доводили об'єм водою до позначки і перемішували.

Розчин етилацетату. Близько 0,10 г (точна наважка) етилацетату поміщали в мірну колбу на 100 мл, в яку попередньо вносили 20 мл води, доводили об'єм водою до позначки і перемішували.

Розчин ацетонітрилу. Близько 0,5 г (точна наважка) ацетонітрилу поміщали в мірну колбу на 100 мл, в яку попередньо вносили 20 мл води, доводили об'єм водою до позначки і перемішували. 1 мл одержаного розчину поміщали в мірну колбу на 100 мл, доводили об'єм водою до позначки і перемішували.

Готували розчин робочого стандартного зразка. Для цього по 1 мл розчину метанолу (внутрішнього стандарту), розчину ацетону, розчину етилацетату і розчину ацетонітрилу помі-

щали в мірну колбу на 10 мл, доводили об'єм водою до позначки, перемішували та використовували *ex tempore*. Обов'язково проводили перевірку придатності хроматографічної системи. Для цього перед початком аналізу хроматографували 1 мкл розчину робочого стандартного зразка, одержавши шість хроматограм за однакових умов: запрограмована температура колонки становила 40 °С протягом 7 хв, приріст температури складав від 20 до 240 °С/хв, при 240 °С витримували не менше 15 хв; температура випарника досягала 180 °С, температура детектора – 260 °С; газ-носії для хроматографії – азот, подача газу-носія – 30 мл/хв.

Хроматографічну систему вважали придатною, якщо виконувались такі умови стосовно ефективності хроматографічної колонки, розрахованої за піками ацетону або етилацетату, або ацетонітрилу на хроматограмах розчину робочого стандартного зразка ацетону, етилацетату та ацетонітрилу: була не меншою 10 000 теоретичних тарілок; коефіцієнти розділення (R_s) для піків ацетону або етилацетату, або ацетонітрилу з найближчими сусідніми піками становили не менше 1; відносне стандартне відхилення площ піків ацетону або етилацетату, або ацетонітрилу складало не більше 5 %; висота піку метанолу (внутрішнього стандарту) на хроматограмах розчину робочого стандартного зразка ацетону, етилацетату та ацетонітрилу була не меншою 50 % шкали реєструвального приладу. Дослідження втрати маси при висушуванні проводили відповідно до вимог ДФУ (2.2.32). Субстанцію в кількості 0,5000 г сушили при температурі від 100 до 105 °С до постійної маси [10].

Сульфатну золу визначали з 1,0 г субстанції відповідно до вимог ДФУ (2.4.14). Випробовували 1,0 г субстанції на важкі метали. Еталон готували з використанням 2 мл еталонного розчину свинцю (10 ppm Pb).

Дослідження медичних властивостей ДКМ® передбачало його випробування на мікробіологічну чистоту, яке проводили відповідно до вимог ДФУ (2.6.12; 2.6.13; 5.1.4). Посів на середовища № 1, № 2, № 3 і № 8 здійснювали методом мембранної фільтрації. Препарат, розтертий у стерильній ступці в ламінарному боксі, вносили в кількості 10 г у стерильний флакон на 250 мл і доводили об'єм стерильним фосфатним буферним розчином до 100 мл. Досліджуваний зразок готували до отримання однорідної суспензії при нагріванні до 40 °С. Підготовлений зразок негайно фільтрували через шість мембранних фільтрів (діаметр пор – 0,45 мкм), пропускаючи через кожний по 10 мл суспензії. Після фільтрації чотири фільтри промивали двома

порціями по 100 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду (0,9 %), а два фільтри – однією порцією цього ж розчину. Після промивання обидва двічі промитих мембранних фільтри поміщали в чашки Петрі на середовище № 1, два промитих один раз фільтри – в чашки Петрі на середовище № 2, по одному фільтру – у флакони, які містили по 100 мл середовищ № 3 і № 8. Протимікробні властивості досліджували стандартним методом послідовних серійних розведень.

Кількісне визначення проводили за такою методикою. 0,25 г (точна наважка) субстанції розчиняли в 10 мл оцтової льодяної кислоти, додавали 10 мл оцтового ангідриду і титрували потенціометрично 0,1 М розчином хлорної кислоти, застосовуючи скляний індикаторний електрод, як електрод порівняння – хлоросрібний. Візуальне визначення точки еквівалентності проводили при титруванні, використовуючи індикатор (0,1 мл розчину кристалічного фіолетового) до переходу забарвлення розчину від синього до світло-зеленого з подальшим контрольним дослідом.

Для всебічного вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції ДКМ® досліджували кінетику його вивільнення з імпрегнованих антисептиком текстильних медичних матеріалів. Вивільнення ДКМ® з імпрегнованих протимікробних текстильних засобів відбувалося при контакті з рідким середовищем, тому кінетику ДКМ® вивчали на моделі протимікробних матеріалів. Для дослідження кінетики вивільнення ДКМ® готували полімерну композицію на основі декаметоксину® з модифікованими полісахаридами карбоксиметилкрохмалем (КМК), оксіетилцелюлозою (ОЕЦ) та полівінілацетатом (ПВА), за допомогою якої імпрегнували медичну бавовну (бязь медичного призначення арт. 2С-3213-ГОТ; ТО 17 МД 13-26-96). У першу оздоблювальну ванну входила полімерна композиція (КМК – 0,9 мас.%; ОЕЦ – 0,4 мас.%; ПВА – 0,2 мас.%), а в другій містився ДКМ® (0,1 мас.%). У першій ванні обробляли текстильний матеріал протягом 2 хв (модуль ванни – 5) шляхом плюсування до віджимання 80 %, потім занурювали у другу ванну з ДКМ® (експозиція – 2 хв; модуль ванни – 5), плюсували до віджимання 100 %; висушували ступенево в асептичних умовах і визначали його концентрацію на текстильному матеріалі. У контролі використовували медичну бязь, оброблену ДКМ® (0,1 %) без полімерів. Приготовану модель протимікробного матеріалу з ДКМ® досліджували протягом 15 діб (360 год) у стандартних умовах. Поміщали досліджувані зразки у водне середовище і визначали швидкість вивільнення ДКМ® за концентрацією препарату,

вивільненого у водне середовище при температурі 20 °С. Кількість ДКМ®, виділеного у водне середовище, визначали на спектрофотометрі (довжина хвилі – 540 нм; товщина кювети – 10 мм). Вміст ДКМ® (мг/мл) розраховували за формулою [8]:

$$C_{\text{ДКМ}} = \frac{D_1 \cdot 25 \cdot m_0 \cdot 1}{D_0 \cdot 500 \cdot 0,5 \cdot 25} = \frac{D_1 \cdot m_0}{D_0 \cdot 250}, \quad (1)$$

де $C_{\text{ДКМ}}$ – концентрація ДКМ® у водній фазі, г/см³;

D_1 – оптична густина робочого розчину;

D_0 – оптична густина розчину робочого стандартного зразка ДКМ®;

m_0 – маса наважки робочого стандартного зразка ДКМ®, г.

Для достовірності результатів дослідження кожну експериментальну точку визначали тричі. Похибка в дослідженнях не перевищувала 5 %.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Досліджувана субстанція ДКМ® ДВ ІОХ НАН України являє собою білий дрібнокристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, легкорозчинний у воді Р та 96 % спирті. рН досліджуваного зразка ДКМ® визначали в межах від 5,5 до 7,5. Встановлено, що цей зразок має питоме оптичне обертання від 48 до 51°, що відповідає стандарту даного лікарського засобу за ДФУ. Температура плавлення ДКМ® перебувала в межах 163–168 °С із повним розкладанням при температурі вищезазначеного діапазону.

Встановлено, що інфрачервоний спектр поглинання досліджуваної субстанції препарату ДКМ®, попередньо висушеної до постійної маси, отриманий у дисках з калію бромідом (1 мг субстанції в 200 мг калію броміду), перебував у межах 400–4000 см⁻¹. Одержані дані свідчили про повний збіг смуг поглинання досліджуваного зразка зі смугами поглинання спектра (рис. 2).

Серед супровідних домішок ДКМ® визначали допустимий вміст ментилового ефіру хлороцтової кислоти. На хроматограмі випробовуваного розчину, крім основної плями, відмічали додаткову пляму, розташовану на рівні плям на хроматограмах розчинів порівняння (а) та (б). Її інтенсивність була меншою порівняно з плямою на хроматограмі розчину порівняння (а) (не більше 0,25 %). Хроматографічна система була придатною, оскільки на хроматограмі суміші для перевірки придатності хроматографічної системи плями чітко розділялися.

При визначенні тетраметилдіамінодекану встановлено придатність хроматографічної системи, про що свідчило чітке розділення плям на хроматограмі суміші для перевірки придатності даної системи. На хроматограмі випробовува-

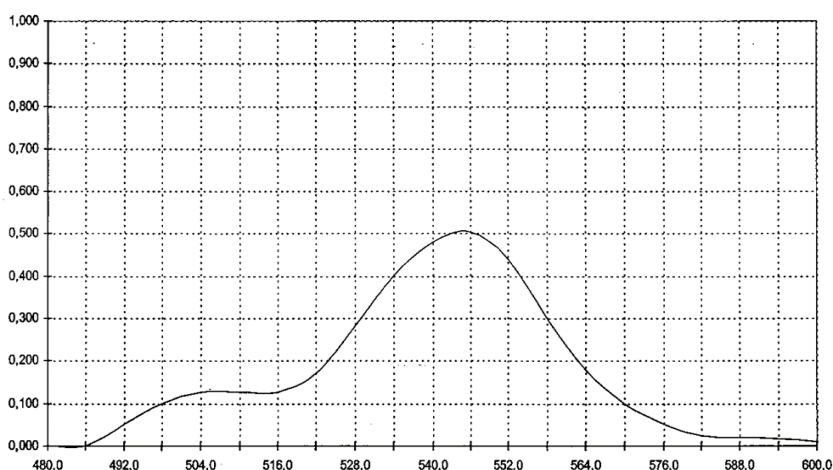


Рис. 2. Характеристика спектра поглинання комплексу ДКМ® з еозином із водного розчину.

ного розчину ДКМ®, крім основної плями, визначали наявність додаткової плями, розташованої на рівні плям на хроматограмах розчинів порівняння (b) та (c). Її інтенсивність не перевищувала інтенсивності плям на хроматограмі розчину порівняння (a) (менше 0,4 %).

Під час дослідження визначали залишкову кількість органічних розчинників у випробовуваному розчині ДКМ® методом газової хроматографії. У процесі попереминої хроматографії випробовуваного розчину ДКМ® і розчину робочого стандартного зразка, взятих по 1 мкл, одержали п'ять хроматограм за зазначених вище умов.

Вміст ацетону, етилацетату (X) у субстанції (%) розраховували за формулою:

$$X = \frac{V_1 \cdot m_0 \cdot 10 \cdot 100}{V_0 \cdot m_1 \cdot 10 \cdot 100} = \frac{V_1 \cdot m_0}{V_0 \cdot m_1}, \quad (2)$$

де V_1 – середнє значення відношення площ піків ацетону або етилацетату до площ піків внутрішнього стандарту (метанолу), розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

V_0 – середнє значення відношення площ піків ацетону, етилацетату або ацетонітрилу до площ піків внутрішнього стандарту (метанолу), розраховане з хроматограм розчину робочого стандартного зразка ацетону, етилацетату та ацетонітрилу;

m_0 – маса наважки ацетону, етилацетату або ацетонітрилу, використаних для приготування розчину робочого стандартного зразка ацетону, етилацетату та ацетонітрилу, г;

m_1 – маса наважки препарату, г.

Вміст ацетонітрилу (X_1) у субстанції (%) визначали за формулою:

$$X_1 = \frac{V_2 \cdot m_0 \cdot 10 \cdot 100}{V_0 \cdot m_1 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100} = \frac{V_2 \cdot m_0}{V_0 \cdot m_1 \cdot 100}, \quad (3)$$

де V_2 – середнє значення відношення площ піків ацетонітрилу до площ піків внутрішнього

стандарту (метанолу), розраховане з хроматограм випробовуваного розчину.

Після розрахунків встановлено, що вміст ацетону (C_3H_6O) у випробовуваному розчині ДКМ® становив 0,18 %, а в еталонному – 0,2 %. Етилацетат ($C_4H_8O_2$) у досліджуваному ДКМ® визначили в кількості 0,16 %, тоді як у контрольному зразку його кількість не перевищувала 0,18 %. Ацетонітрил (C_2H_3N) у випробовуваному та контрольному зразках ДКМ® становив 0,035 і 0,04 % відповідно. Одержані дані свідчать про те, що досліджувана субстанція містить органічні розчинники ацетону, етилацетату, ацетонітрилу в допустимій кількості, зазначеній у ДФУ (вміст ацетону – до 0,2 %, етилацетату – до 0,2%, ацетонітрилу – до 0,04%). Дослідження втрати маси при висушуванні показали, що у досліджуваного ДКМ® вона становила не більше 4,5 %, що відповідає встановленим вимогам до даного препарату. Вміст сульфатної золи також не перевищував допустимих показників і склав 0,1 %, вміст важких металів – до 0,001 % (10 ppm).

При кількісному визначенні встановлено, що ДКМ® ($C_{38}H_{74}Cl_2N_2O_4$) становив не менше 99,0 % у перерахунку на суху речовину досліджуваної субстанції.

Для всебічного вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції ДКМ® було досліджено кінетику його вивільнення з імпрегнованих антисептиком текстильних медичних матеріалів.

Дослідження вивільнення ДКМ® показали, що він мав пролонговану елюцію з текстильного носія при застосуванні його композиції з полімерами. Триразове повторення кожної експериментальної точки для підтвердження достовірності експериментальних результатів дало можливість встановити, що вивільнення ДКМ® з медичної бязі відбувалось протягом 15 діб. Про статистичну достовірність свідчила похибка, яка не пере-

вищувала 5 %. Протягом 15 діб спостерігали поступове вивільнення ДКМ® з матеріалів. На це вказувало поступове наростання концентрації ДКМ® у розчині через вказані проміжки часу. Спектрофотометричне дослідження оптичної густини розчину, в якому накопичувався ДКМ®, що вивільнявся, дозволило визначити зміну його концентрації. Впродовж однакового проміжку часу процес вивільнення антисептичного препарату з медичної бязі, обробленої лише водними розчинами ДКМ® (0,1 %), був менш вираженим. Зростання концентрації ДКМ® у водній фазі відбувалось у 2 рази повільніше в даному випадку, ніж у моделі ДКМ® з полімерами (табл. 1).

При контакті текстильних матеріалів, імпрегнованих лише ДКМ® (0,1 %), кінетична крива вивільнення мала межу, яку спостерігали в часі, а її характер відповідав кінетиці десорбції антисептика препарату за механізмом пасивної дифузії. Для кривої вивільнення ДКМ® із матеріалів, імпрегнованих його композицією з полімерами, були відсутні кінетичні межі, які притаманні десорбції за дифузійним механізмом. Дану криву характеризували початковий, не лінійний від часу відрізок і кінцевий відрізок, де концентрація ДКМ® зростала лінійно. Лінійний характер кривих чітко спостерігали після завершення стадії дифузії (після 150 год) (рис. 3).

Таблиця 1 – Концентрація декаметоксину®, вивільненого з імпрегнованої медичної бязі (t 20 °C)

Час, год	Композиція ДКМ® (0,1 мас.%) з полімерами (КМК, ОЕЦ, ПВА)	ДКМ® (0,1 %)
	С, мкг/см ³	С, мкг/см ³
3	5,79	2,31
12	8,45	3,45
24	12,30	5,57
48	15,34	7,89
72	18,34	8,34
96	21,45	9,01
120	23,60	9,23
144	24,21	9,89
168	24,89	10,12
192	25,71	10,23
216	26,23	10,34
240	26,89	11,36
264	26,41	11,44
288	28,13	11,53
312	29,45	11,75
336	39,09	11,80
360	33,54	11,80

Примітка. С – концентрація ДКМ®, вивільненого у водну фазу.

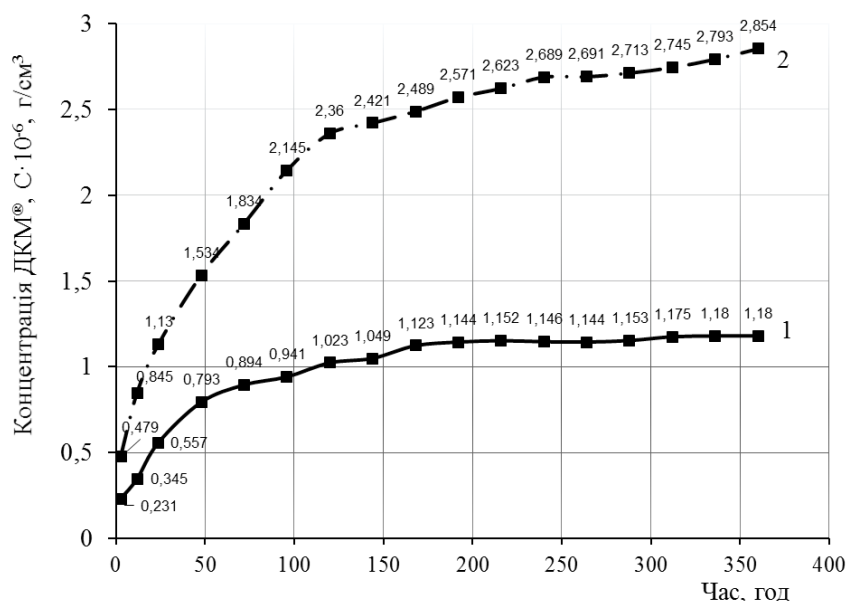


Рис. 3. Залежність концентрації вивільнення ДКМ® від часу і температури (матеріал оброблено протимікробною композицією із вмістом ДКМ® 1,0 мас.%) : 1 – 20 °C; 2 – 37 °C.

Таку кінетику вивільнення антисептичного препарату ДКМ® з текстильного матеріалу, обробленого антисептик-полімерною композицією, при контакті з водним середовищем можна описати дифузійно-кінетичним рівнянням Фіка [9] для одностороннього направлення:

$$\frac{\partial C_{\text{ДКМ}}}{\partial \tau} = D_{\text{ДКМ}} \frac{\partial^2 C_{\text{ДКМ}}}{\partial x^2} + k, \quad (4)$$

де $D_{\text{ДКМ}}$ – ефективний коефіцієнт дифузії ДКМ®, см²/с;

k – константа гідролітичної деструкції полімерної композиції, с⁻¹;

x – направлення дифузії, см;

τ – час дифузії, с.

Виключивши лінійну частину k із значень ординати рівняння (4), одержали другий закон Фіка, який характеризує зміну концентрації антисептика у часі й просторі [9]:

$$\frac{\partial C_{\text{ДКМ}}}{\partial \tau} = D_{\text{ДКМ}} \frac{\partial^2 C_{\text{ДКМ}}}{\partial x^2}. \quad (5)$$

Згідно з рівнянням, встановлено, що зміна концентрації ДКМ® при вивільненні його з тек-

тильного матеріалу в просторі та часі відбувається завдяки гетерогенному процесу біля поверхні розподілу, де вивільняється антисептик.

Аналіз досліджуваного лікарського препарату ДКМ® на мікробіологічну чистоту показав, що після фільтрації, відповідно до методики, в 1 г препарату були відсутні бактерії родин *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* та гриби. Оскільки 1 г досліджуваної субстанції ДКМ® не містив мікроорганізмів, це свідчить про те, що даний препарат за мікробіологічною чистотою відповідає вимогам ДФУ. Результати визначення протимікробної активності двох зразків ДКМ® показали їх відповідність ДФУ (табл. 1).

Встановлено, що ДКМ® ДВ ІОХ НАН України проявляв високі протимікробні властивості щодо клінічних штамів мікроорганізмів, які достовірно не відрізнялись від активності патентованого ДКМ®. Мікробіцидно ДКМ® діє на штами *S. aureus* ((1,52±0,67) мкг/мл), *S. epidermidis* ((1,21±0,67) мкг/мл), *E. coli* ((16,72±10,2) мкг/мл), *P. aeruginosa* ((35,48±15,4) мкг/мл), *C. albicans* ((14,45±8,4) мкг/мл) (табл. 2).

Таблиця 2 – Мікробіцидна активність патентованого ДКМ® та ДКМ® Дослідного виробництва Інституту органічної хімії НАН України щодо клінічних штамів мікроорганізмів (мкг/мл)

Клінічний штам мікроорганізмів	Кількість штамів	Патентований ДКМ® (контроль)	ДКМ® ДВ ІОХ НАН України
		M±m	
<i>S. aureus</i>	65	1,19±0,59	1,22±0,63
<i>S. epidermidis</i>	15	1,16±0,64	1,21±0,67
<i>E. coli</i>	20	15,62±11,8	16,72±10,2
<i>P. aeruginosa</i>	10	36,5±17,95	35,48±15,4
<i>C. albicans</i>	12	13,39±9,1	14,45±8,4

Примітка. * – $p > 0,05$ порівняно з патентованим ДКМ®.

ВИСНОВКИ. 1. Декаметоксин®, виготовлений на Дослідному виробництві Інституту органічної хімії НАН України, відповідає стандарту для патентованого препарату за своїми фізичними, хімічними властивостями: за забарвленням, прозорістю, розчинністю, питомим оптичним обертанням препарату (48–51°); серед су-провідних домішок містить допустиму кількість ментилового ефіру хлороцтової кислоти (до 0,25 %), тетраметилдіамінодекану (до 0,4 %); серед залишкової кількості органічних речовин – допустимий вміст ацетону (до 0,2 %), етилацетату (до 0,2 %), ацетонітрилу (до 0,04 %); при висушуванні втрачає не більше 4,5 % маси. Має допустимі показники вмісту сульфатної золи (до 0,1 %), важких металів (менше 0,001 %).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ширококов В. П. Микробы в биохимических процессах, эволюции биосферы и существовании

2. Кінетика вивільнення декаметоксину® у водне середовище з полімерної композиції є складною та відбувається повільно за дифузійно-кінетичним механізмом (15 діб). Вивільнення ДКМ® описує диференційне рівняння, яке дозволяє розрахувати ефективний коефіцієнт дифузії цього препарату, константу гідролітичної деструкції полімерної композиції.

3. Взірець ДКМ® ДВ ІОХ НАН України за мікробіцидною дією щодо *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* не поступається патентованому препарату. ДКМ® ДВ ІОХ НАН України відповідає за фізико-хімічними, протимікробними властивостями патентованому оригінальному ДКМ®.

человечества / В. П. Ширококов, Д. С. Янковский, Г. С. Дымент. – К. : ФОРМ Верес О. И., 2014. – 464 с.

2. Палій Г. К. Характеристика сучасного арсеналу дезінфекційних засобів та проблеми дезінфектології / Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, Н. С. Фоміна // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 82–85.

3. Антисептики в профілактиці і лікуванні інфекцій / [Г. К. Палій, Т. О. Ковет, В. Г. Палій та ін.]. – К. : Здоров'я, 1997. – 201 с.

4. Мікробіологічне клінічне обґрунтування профілактичних, лікувальних властивостей нових антисептиків / Г. К. Палій, Н. В. Задерей, Д. В. Палій [та ін.] // XV конгрес СФУЛТ, 16–18 жовт. 2014 р. // Укр. мед. вісті : наук.-практ. часоп. – 2014. – 11, № 1–4 (80–83). – С. 282.

5. Протимікробна дія антисептичних препаратів, антибіотиків на збудники запальних захворювань / В. Г. Палій, В. В. Сухляк, Д. В. Палій [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2014. – № 22. – С. 44–46.

6. Вікторов О. П. Біоеквівалентність генеричних препаратів / О. П. Вікторов, А. К. Галицька, В. І. Мальцев // Укр. ревматол. журн. – 2001. – № 3–4 (5–6). – С. 30–32.

7. Вивчення властивостей, еквівалентності антимікробного препарату декаметоксину / Г. К. Палій, Д. В. Палій, О. О. Гончар [та ін.] // XIII з'їзд Т-ва мікробіологів України ім. С. М. Виноградського, 1–6 жовт. 2013 р. – Ялта, 2013. – С. 310.

8. Декасан. Фармакопейна стаття / Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення Міністерства охорони здоров'я України. – 2000. – 6 с.

9. Воробьев А. Х. Диффузионные задачи в химической кинетике : учеб. пособ. / А. Х. Воробьев. – М. : Изд-во Москов. ун-та, 2003. – 98 с.

10. Державна фармакопея України. – 1-ше вид. – Харків, 2001. – 530 с.

Г. К. Палій, А. А. Назарчук, О. О. Гончар, І. В. Коваленко, О. В. Яцула
ВИННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЦИНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ Н. І. ПИРОГОВА

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ, ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА “ДЕКАМЕТОКСИН®”

Резюме

В статье приведены результаты исследования медицинских, физико-химических свойств отечественного лекарственного препарата “Декаметоксин®” (Decamethoxinum®) Опытного производства Института органической химии Национальной академии наук Украины. Установлено, что лекарственный препарат “Декаметоксин®” (ДКМ®) соответствует установленным для патентованного образца медицинским, физико-химическим требованиям (окраска, прозрачность, растворимость, удельное оптическое вращение, допустимое количество сопутствующих примесей, сульфатная зола, тяжелые металлы, остаточное количество органических веществ, потеря при высушивании не более 4,5 % массы). Доказано кинетику высвобождения ДКМ® в водную среду из медицинских материалов. Установлено длительное (15 суток) программированное контролируемое высвобождение ДКМ®, которое протекает по диффузионно-кинетическому механизму.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: декаметоксин®, физические, химические свойства, кинетика.

Н. К. Paliy, O. A. Nazarchuk, O. O. Honchar, I. V. Kovalenko, O. V. Yatsula
M. I. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

THE RESEARCH OF PHYSICAL AND CHEMICAL, ANTIMICROBIAL QUALITIES OF “DECAMETHOXIN®” REMEDY

Summary

In the article there were presented the results of the research of medical physical and chemical qualities of domestic remedy “Decamethoxin®” (Decamethoxinum®), produced by Pilot Manufacturing of Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine. It was found, that “Decamethoxin®” (DCM) remedy complies physical and chemical requirements (color, transmittance, specific optical rotation, entertainable amount of impurities, sulfate ash, heavy metals, residual amounts of organic substances, the loss of the weight no more than 4.5 %, while desiccation), established for patented exemplar of decamethoxin®. Kinetics of DCM® elution into water medium from medical materials was proved. There was found, that elution of DCM® proceeded long (for 15 days), it was like programmed controlled process, occurring due to diffusion and kinetic mechanisms.

KEY WORDS: qualities, decamethoxin®, physical, chemical, kinetics.

Отримано 29.12.15

Адреса для листування: Г. К. Палій, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна, e-mail: g_paliy@ukr.net.