

Н. М. Михалева, Е. Г. Кулапина, О. В. Михалева

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАТИОННЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ**

Саратовский государственный университет

Разработана методика определения катионных поверхностно-активных веществ в некоторых разрешенных к медицинскому применению ПАВ-содержащих лекарственных препаратах (Калгель, Хлоргексидин, Гексикон, Псило-бальзам, Ниттифор) с применением потенциометрического сенсора на основе додецилсульфата цетилпиридиния.

Дезинфицирующие средства, содержащие в качестве действующих веществ соединения из группы поверхностно-активных веществ, в частности четвертичные аммониевые соединения, имеют ряд преимуществ: их можно применять в присутствии пациентов (персонала) в лечебно-профилактических учреждениях и др.; они не раздражают верхние дыхательные пути, не имеют резкого запаха, не обесцвечивают ткани. Кроме того, многие из них обладают, наряду с дезинфицирующими свойствами, моющим действием, что позволяет сочетать обеззараживание объектов с удалением загрязнений. В связи с этим дезинфектанты на основе поверхностно-активных веществ (ПАВ) наиболее удобны при проведении текущей и профилактической дезинфекции [1].

Определение катионных поверхностно-активных антисептиков, дезинфицирующих веществ и консервантов в лекарственных препаратах представляет значительный практический интерес. Сложность и трудоемкость известных химических и микробиологических методик не позволяет оперативно контролировать их концентрации в местах локального применения [2–4].

Известные к настоящему времени твердоконтактные селективные электроды позволяют экспрессно определять катионные ПАВ (КПАВ) в различных объектах с использованием доступной и дешевой аппаратуры [5]. По определению КПАВ в антисептиках имеются единичные публикации [6].

Настоящее исследование посвящено разработке методики экспрессного ионометрического определения катионных поверхностно-активных веществ в ряде разрешенных к медицинскому применению лекарственных препаратов.

*Экспериментальная часть*

Объектами исследования являлись лекарственные препараты: Калгель, Хлоргексидин, Гексикон, Псило-бальзам, Ниттифор.

Хлоргексидина биглюконат (1,6-ди-(пара-хлорфенил-гуанидо)гексан) — бактерицидное и антисептическое средство, эффективное в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. Калгель применяется при прорезывании зубов у детей, снимает боль, а также обладает легким обеззараживающим эффектом. Противоаллергическое действие Псило-бальзама связано с наличием в составе препарата дифен-гидрамина гидрохлорида, являющегося блокатором гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, быстро снимает зуд, уменьшает боль, гиперемиию, снижает повышенную проницаемость капилляров, отек тканей, вызывает местную анестезию. Ниттифор, содержащий в своем составе стероид (це-

тилпиридиний бромид), обладает поверхностной анти-септической активностью.

В табл. 1 представлены характеристики лекарственных препаратов, названия и формулы веществ, исследуемых в работе.

В качестве индикаторных использовались твердоконтактные электроды с пластифицированными мембранами на основе додецилсульфата цетилпиридиния; конструкции электродов, изготовление мембран описаны в [7]. Потенциометрические измерения проводились на иономере И-130М; Погрешность измерения э.д.с.  $\pm 1$  мВ; электрод сравнения — хлоридсеребряный ЭВЛ-1МЗ. В качестве титранта применяли стандартный водный раствор додецилсульфата натрия ( $C_{12}H_{25}OSO_3Na$ , ДДС).

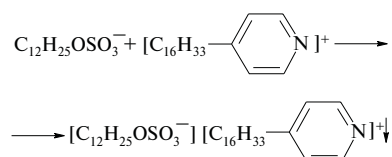
*Результаты и их обсуждение*

**Электроаналитические свойства** ионоселективных электродов в растворах цетилпиридиния хлорида (цетилтриметиламмония бромида) и додецилсульфата натрия.

Для электродов на основе ионного ассоциата цетилпиридиний-додецилсульфат электродная функция линейна в интервале  $1 \cdot 10^{-2} - 1 \cdot 10^{-6}$  м ДДС. Угловые коэффициенты электродных функций близки к теоретическим и составляют  $58 \pm 2$  мВ/рС. Электродная функция исследуемых ионоселективных электродов выполняется в растворах алкилсульфатов ( $C_{10} - C_{16}$ ), алкилсульфонатов, алкилбензолсульфонатов в интервале от  $1 \cdot 10^{-6}$  ( $1 \cdot 10^{-5}$ ) до  $1 \cdot 10^{-3}$  ( $1 \cdot 10^{-2}$ ) моль/л. Исследуемые ионоселективные электроды проявляют как анионную, так и катионную функции — цетилпиридиний, цетилтриметиламмоний  $1 \cdot 10^{-6}$  ( $1 \cdot 10^{-3}$ ) моль/л; угловой коэффициент равен  $56 \pm 2$  мВ/рС.

**Электроды на основе ионного ассоциата цетилпиридиний-додецилсульфат** пригодны для прямого потенциометрического определения ионных ПАВ и в качестве датчиков для потенциометрического титрования АПАВ хлоридом цетилпиридиния, КПАВ — додецилсульфатом натрия.

Осадительное потенциометрическое титрование основано на реакции образования малорастворимого ионного ассоциата:



Кривая титрования додецилсульфата натрия цетилпиридинием хлоридом представлена на рис. 1.

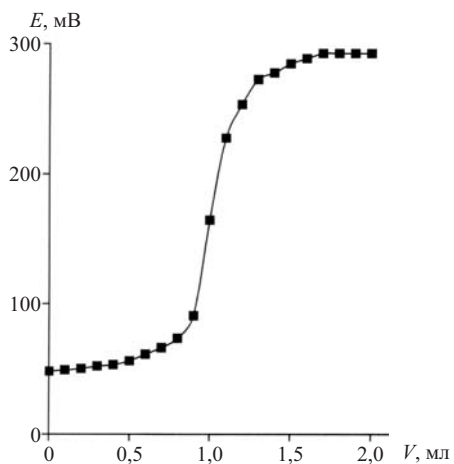


Рис. 1. Кривая титрования додецилсульфата натрия.  $C_{\text{ДДС}} = 1 \cdot 10^{-3}$  М (титрант — ЦП,  $C_{\text{ЦП}} = 1 \cdot 10^{-2}$  М).

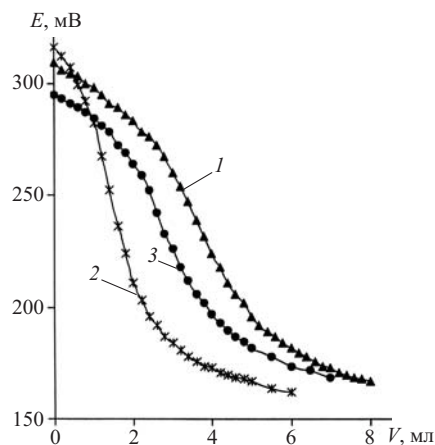


Рис. 2. Кривые потенциометрического титрования препарата Калгель.  $m = 2,000$  г,  $V_{\text{пробы}} = 25$  мл:  $V_{\text{ал}} = 10,0$  мл,  $C_{\text{ДДС}} = 6 \cdot 10^{-3}$  М (1),  $V_{\text{ал}} = 5,0$  мл,  $C_{\text{ДДС}} = 6 \cdot 10^{-4}$  М (2),  $V_{\text{ал}} = 10,0$  мл,  $C_{\text{ДДС}} = 8 \cdot 10^{-4}$  М (3).

Предварительно было установлено, что все исследуемые лекарственные препараты вступают во взаимодействие с додецилсульфатом натрия, при этом наблюдаются значительные скачки титрования.

В процессе разработки методики определения катионных ПАВ в лекарственных препаратах подбирались оптимальные условия титрования (масса навески образцов, объем аликвоты, концентрация титранта). На рис. 2 в ка-

честве примера приведены кривые потенциометрического титрования лекарственного препарата Калгель различных концентраций додецилсульфатом натрия.

Высокая гидрофобность исследуемых веществ обеспечивает большие скачки потенциала на кривых титрования.

Оптимальные условия определения были подобраны для определения КПАВ во всех исследуемых лекарствен-

Таблица 1

Характеристики лекарственных препаратов, названия и формулы исследуемых веществ

Лекарственный препарат	Форма	Определяемые КПАВ	Сокращение	Формула	Молярная масса, г/моль	Сопутствующие компоненты
Калгель	Гель	цетилпиридиний хлорид	ЦПХ	$\left[ \text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{15} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \right]^+ \text{Cl}^-$	339,5	лидокаина гидрохлорид, сорбитол, ПЭГ-40, лаурет-9, макрогол 300, левоментол
Псило-бальзам	Раствор	цетилпиридиний хлорид	ЦПХ	—	339,5	дифенгидрамина гидрохлорид, каприлат, трометамол, полиакриловая кислота
Хлоргексидин	Раствор	хлоргексидин	ХГ	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH})_2(\text{Cl}) - (\text{CH}_2)_6 - \text{C}_6\text{H}_4(\text{NH})_2(\text{Cl}) \cdot 2\text{CH}_2 - [\text{CH}(\text{OH})_4]_4 - \text{C}(=\text{O})\text{OH}$	505	—
Хлоргексидин интим-спрей	Раствор	хлоргексидин	ХГ	—	505	—
Гексикон	Свечи	хлоргексидин	ХГ	—	505	—
Ниттифор	Раствор	цетилпиридиний бромид	ЦПБ	$\left[ \text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{15} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \right]^+ \text{Br}^-$	384	перметрин, масло касторовое, спирт этиловый, спирт изопропиловый, отдушка, вода дистиллированная

Результаты определения КПАВ в лекарственных препаратах ( $n = 3, P = 0,95$ )

Лекарственный препарат	Производитель	Содержание ПАВ декларированное	Найдено $\bar{m} \pm \Delta m$	Относительное стандартное отклонение, $S_r$
Калгель	Глаксомиткляйн фармасьютикалз СА, Польша	1 мг/г	(1,00 ± 0,06) мг/г	0,02
Хлоргексидин,	НПЦ “Биоген”, Пенза	0,05 % (0,5 мг/г)	(0,051 ± 0,005) %	0,04
Хлоргексидин интим-спрей				
Гексикон		0,016 г/свеча	(0,018 ± 0,001) г/свеча	0,02
Псило-бальзам	Штада Арцнаймиттель АГ, Германия	0,1 г/100 г	(0,098 ± 0,011) г/100 г	0,05
Ниттифор	БИОГАЛ, Венгрия	0,6 %	(0,63 ± 0,05) %	0,03

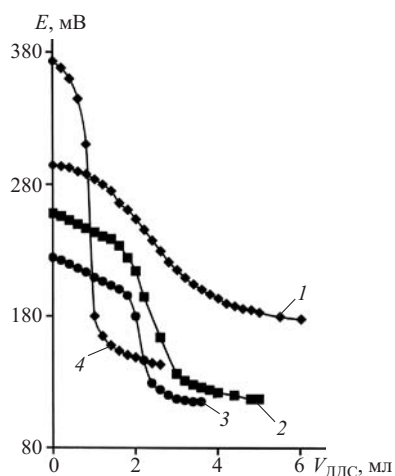


Рис. 3. Кривые потенциметрического титрования КПАВ в лекарственных препаратах: Калгель (1), Хлоргексидин (2), Хлоргексидин, интим-спрей (3), Ниттифор (4);  $C_{\text{ДДС}} = 1 \cdot 10^{-3}$  М (1),  $5 \cdot 10^{-3}$  М (2, 3),  $1 \cdot 10^{-2}$  М (4).

ных препаратах. На рис. 3 представлены кривые титрования катионных ПАВ в некоторых лекарственных препаратах.

Результаты определения содержания КПАВ в лекарственных веществах представлены в табл. 2.

**Методика определения КПАВ в лекарственных препаратах.** Точную навеску образца лекарственного вещества 2,000 – 4,000 г (Калгель, Псило-бальзам) или свечу (Гексикон) растворяют в дистиллированной воде в мерной колбе на 25,00 мл при нагревании на водяной бане. (ХГ и Ниттифор — жидкие лекарственные формы — отбирают пипеткой и переносят в электрохимическую ячейку). 1 – 10 мл пробы помещают в электрохимическую ячейку, погружают твердоконтактный и хлоридсеребряный электроды. Пробу титруют  $1 \cdot 10^{-3}$  –  $1 \cdot 10^{-2}$  М раствором додецилсульфата натрия. Строят

кривую титрования  $E$ , мВ, —  $V$ , мл, определяют объем титранта в точке эквивалентности.

Содержание КПАВ рассчитывают по формуле:

$$\omega(\text{КПАВ}), \% = \frac{V_{\text{т}} C_{\text{т}} M V \cdot 100}{V_{\text{ал}} m \cdot 1000},$$

где  $C_{\text{т}}$  — концентрация раствора титранта, моль/л;  $V_{\text{т}}$  — объем титранта в точке эквивалентности, мл;  $V_{\text{ал}}$  — объем аликвотной части титруемого раствора, мл;  $V$  — объем мерной колбы, в которую переведена навеска, мл;  $m$  — навеска образца, г.

Пересчет содержания КПАВ проводят на ЦПХ,  $M = 339,5$  г/моль (Калгель, Псилобальзам); ЦПБ,  $M = 384$  г/моль (Ниттифор); ХГ,  $M = 505$  г/моль (Хлоргексидин, Гексикон).

Разработанные методики определения катионных ПАВ в лекарственных препаратах не требуют сложной пробоподготовки, время анализа составляет 20 – 30 мин.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. И. Вашков, *Антимикробные средства и методы дезинфекции при инфекционных заболеваниях*, Медицина, Москва (1977), с. 154.
2. Р. Полюдек-Фабини, Т. Бейрих, *Органический анализ*, Химия, Ленинград (1981), с. 320.
3. Y. Fujita, and I. Mori, and M. Toyoda, *Anal. Sci.*, **6**(6), 807 – 813 (1990).
4. С. М. Навашин, И. П. Фомина, *Справочник по антибиотикам*, Медицина, Москва (1984), с. 46.
5. Е. Г. Кулапина, Р. К. Чернова, А. И. Кулапин и др., *Зав. лаборатория, Диагностика материалов*, **66**(11), 3 – 15 (2000).
6. В. В. Егоров, В. А. Репин, В. Е. Капуцкий, *Журн. аналит. химии*, **51**(10), 1080 – 1082 (1996).
7. А. И. Кулапин, Т. В. Аринушкина, *Журн. аналит. химии*, **55**(11), 1218 – 1223 (2000).

Поступила 16.02.06

## DETERMINING CATIONIC SURFACTANTS IN DRUGS

N. M. Mikhaleva, E. G. Kulagina, and O. V. Mikhaleva

Saratov State University, Saratov, 410026 Russia

A potentiometric method for determining cationic surfactants in various preparations has been developed and used for the analysis of various preparations including calgel, chlorhexidine, hexicon, psylo-balsam, and nittifor. The method employs a potentiometric sensor based on cetylpyridinium dodecylsulfate.