

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА В АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВАХ МЕТОДОМ ДВУХФАЗНОГО ТИТРОВАНИЯ

**Л.А. Носикова¹, доцент, К.А. Шестаков², заведующий лабораторией,
А.Н. Кочетов^{3,@}, химик-аналитик, О.И. Коцур², специалист**

¹ Кафедра химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и композиционных материалов им. К.А. Большакова
МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

² Испытательный лабораторный центр ГУП «Московский городской центр дезинфекции», Москва, 129337 Россия

³ Испытательная аналитическая лаборатория ЗАО «МЕТТЭМ-Технологии», г. Балашиха, Московская обл., 143900 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: kochchem@mail.ru

Предложен титриметрический метод определения солей полигексаметиленгуанидина и полигексаметиленбигуанидина в антисептических средствах. Определение проводили методом двухфазного титрования в системе вода-хлороформ раствором додецилсульфата натрия в присутствии индикатора бромфенолового синего, окончание титрования устанавливали визуально. Предложенный метод не требует сложной подготовки, специального оборудования, отличается малым временем анализа (10–15 мин) и может быть рекомендован для проведения контроля качества антисептических средств.

Ключевые слова: полигексаметиленгуанидин, титриметрия, спектрофотометрия, антисептики, количественный анализ.

THE DETERMINATION OF POLYMERIC DERIVATIVES OF GUANIDINE IN DISINFECTANTS BY TWO-PHASE TITRATION

L.A. Nosikova¹, K.A. Shestakov², A.N. Kochetov^{3,@}, O.I. Kozoor²

¹ M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

² Moscow City Center for Disinfection, Moscow, 129337 Russia

³ CJCS «METTEM-Technology», Balashikha, Moscow region, 143900 Russia

@ Corresponding author e-mail: kochchem@mail.ru

The article considers the results of identifying the disinfectant water-soluble guanidines polymers by means of methods including spectrophotometry, infrared spectroscopy, fluorescence analysis, as well as the use of gold nanoparticles. The present work describes the results of polyhexamethyleneguanidine (PHMG) identification in finished compositions. It is shown that auxiliary components such as quaternary ammonium compounds prevent the identification of the PHMG in the mixture. So, most known methods are ineffective or require additional manipulations. The method of quantitative analysis of polyhexamethyleneguanidine (PHMG) and polyhexamethylenebiguanidine (PHMB) in disinfectants by means of two-phase titration with sodium dodecyl sulfate in the presence of bromophenol blue indicator was proposed. The end point was detected visually. This method allows taking into account the additive contributions of quaternary ammonium compounds in PHMG titration results. In this case, the titration at all stages of the determination of PHMG is conducted with sodium dodecyl

sulfate solutions with the same concentrations and the same weighed portions of sample are taking. Other disinfectants, namely hydrogen peroxide, alcohols, primary, secondary, tertiary amines, including *N,N*-bis(3-aminopropyl)dodecylamine present in the solution do not interfere with the identification of PHMG.

Keywords: polyhexamethyleneguanidine, titrimetry, spectrophotometry, antiseptics, quantitative analysis.

Кожные антисептики широко применяются для профилактики инфекционных заболеваний. Одним из действующих веществ кожных антисептиков являются полимерные производные гуанидина [1], в частности, полигексаметиленгуанидин (ПГМГ) (рис. 1 А), обладающий антибактериальным и фунгицидным действием. В России имеют госрегистра-

цию такие средства, как «Saniderm»^[1], «Sanitelle PX», «Sanitelle PX гель», «Соната-Септ»^[2], «ТефлексА»^[3], содержащие полигексаметиленгуанидина гидрохлорид в массовой доле от 0.1 до 0.4%. В ряде случаев, в основном, за рубежом, в антисептических средствах применяется аналог – полигексаметиленбигуанидин (ПГМБ) (рис. 1 Б).

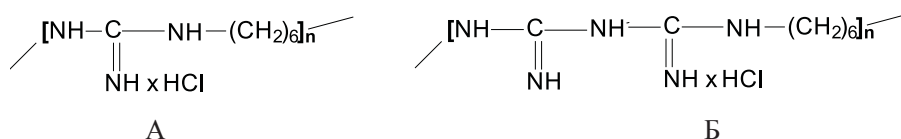


Рис. 1. Структурные формулы:

А – полигексаметиленгуанидин гидрохлорид ПГМГ ($n = 50-60$);
Б – полигексаметиленбигуанидин гидрохлорид ПГМБ ($n = 10-13$).

Известен способ фотометрического определения ПГМГ в виде комплекса с йодом [2]. Однако присутствующие в обладающих сложными составами антисептических средствах вспомогательные компоненты могут искажать результаты измерений.

Для определения содержания ПГМГ в антисептических средствах часто применяются другие фотометрические методы, например, основанные на образовании ассоциатов ПГМГ с красителем, в частности, эозином [3], сопровождающемся изменением цвета полученного раствора. Поскольку данные ассоциаты нестабильны и обладают низкой растворимостью в условиях анализа, это может приводить к возникновению ошибок при проведении измерений. Также предложены фотометрические методики с применением красителей бромфенолового красного [4] и фенолового красного [5], требующие достаточно сложных расчетов и калибровки.

Описан фотометрический метод определения ПГМБ, основанный на взаимодействии ионов никеля(II) с ПГМБ и определении несвязанных ионов никеля(II) с помощью 1,2-циклогександиондиоксида [6]. Однако многие дезинфицирующие средства содержат комплексоны или имеют щелочную реакцию, что может искажать результаты испытаний.

Для определения содержания ПГМБ предложено использовать ВЭЖХ с предварительной твердофазной экстракцией [7], а также капиллярный электрофорез [8]. Содержание ПГМГ опреде-

ляли методом, основанным на явлении «гашения» флуоресценции комплекса ионов этидия с ДНК в присутствии солей ПГМГ [9], с помощью Фурье-ИК-спектроскопии [10]. Авторы работы [11] предложили потенциометрическое определение ПГМГ с тетрафенилборатом. В последнее время в качестве реагента для определения ПГМГ в водных растворах предложено использовать коллоидный раствор наночастиц золота в воде [12]. Все вышеперечисленные методы требуют дорогостоящего оборудования, высококвалифицированного персонала лаборатории.

С целью упрощения способа контроля качества антисептических форм нами разработан титриметрический метод анализа содержания солей ПГМГ или ПГМБ в антисептических средствах.

Экспериментальная часть

В работе использовали промышленно произведенные по ТУ 9392-005-41547288-2000 образцы полигексаметиленгуанидина гидрохлорида (ПГМГ ГХ), содержащие 98.5% основного вещества; полигексаметиленбигуанидина гидрохлорида (ПГМБ ГХ) – 97.4%; стандартный раствор додецилсульфата натрия, 0.0033 н. (ГСО 8049-94; 98.6% основного вещества); индикатор бромфеноловый синий, ч.д.а., по ТУ 6-09-5421-90; хлороформ по ГОСТ 20015-88; натрий сернокислый, х.ч. или ч.д.а., по ГОСТ 4166-76;

^[1] Инструкция № 4 по применению средства дезинфицирующего (кожный антисептик) «Saniderm» от 07.07.2008 г., Москва (2008).

^[2] Инструкция № 01/07 по применению и методам контроля дезинфицирующего средства – кожного антисептика «Соната-Септ» от 12.09.2007 г., Москва (2007).

^[3] Инструкция по применению средства дезинфицирующего (кожный антисептик) «ТефлексА» от 01.06.2007 г., Москва (2007).

натрий углекислый х.ч. или ч.д.а., по ГОСТ 83-79; вода дистиллированная по ГОСТ 6709-72.

Объектами исследования являлись антисептические средства на основе ПГМГ ГХ.

Карбонатный буферный раствор с pH 11.2 готовили растворением 100 г натрия сернокислого и 10 г натрия углекислого в дистиллированной воде в мерной колбе вместимостью 1 дм³ с доведением объема дистиллированной водой до метки.

Для приготовления 0.05% раствора индикатора растворяли 0.05 г бромфенолового синего в 20 см³ этилового спирта в мерной колбе вместимостью 100 см³ и доводили объем до метки дистиллированной водой.

Определение содержания ПГМГ ГХ проводили путем титрования серии растворов стандартного образца и аликвоты антисептического средства в карбонатном буферном растворе в водно-хлороформной системе в присутствии индикатора бромфенолового синего раствором додецилсульфата натрия. Окончание титрования устанавливали визуально, по развитию сиреневой окраски водного слоя.

Методика определения содержания солей ПГМГ или ПГМБ в антисептических средствах

В коническую колбу либо в цилиндр с притертой пробкой вместимостью 50 см³ вносят навеску анализируемого средства массой 5–10 г, взвешенную с точностью до 0.0002 г, 10 см³ хлороформа, 0.080 см³ 0.05% раствора бромфенолового синего и приливают 25 см³ буферного раствора (pH 11.2). Закрывают колбу пробкой и встряхивают раствор до обесцвечивания водного слоя. Полученную двухфазную систему титруют 0.0033 н. раствором додецилсульфата натрия. После добавления очередной порции титранта раствор в колбе встряхивают. Изменение окраски водного слоя контролируют, наблюдая в проходящем свете. В конце титрования развивается сиреневая окраска водного слоя. Расчет содержания ПГМГ ГХ (ПГМБ ГХ) проводят по израсходованному объему титранта.

Массовую долю полимерного гуанидинового производного (ХПГ) в процентах вычисляли по формуле:

$$X_{\text{ПГ}} = \frac{K \cdot V \cdot 100}{m};$$

где K – масса соли полимерного гуанидинового производного, соответствующая 1 см³ раствора додецилсульфата натрия с концентрацией точно $C(\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_4\text{Na}) = 0.0033$ моль/дм³ (0.0033 н.), г (для ПГМГ ГХ $K = 0.00059$, для ПГМБ ГХ $K = 0.00072$). (Коэффициент K зависит от концентрации додецилсульфата натрия и, при необходимости, может быть рассчитан по следующей формуле:

$$K = \frac{M_{\text{м.}} \cdot C}{1000},$$

где $M_{\text{м.}}$ – молекулярная масса мономера ПГМГ ГХ (ПГМБ ГХ); C – концентрация раствора додецилсульфата натрия, моль/дм³;

V – объем раствора додецилсульфата натрия с концентрацией $C(\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_4\text{Na}) = 0.0033$ моль/дм³ (0.0033 н.), пошедший на титрование ПГМГ, см³;
 m – масса анализируемой пробы, г.

Результаты и их обсуждение

Для оценки правильности применяли метод добавок, для оценки сходимости – титрование контрольных проб. Результаты определения содержания ПГМГ ГХ в контрольных пробах приведены в табл. 1. В табл. 2 приведены результаты определения ПГМГ ГХ в промышленно производимых антисептических средствах. Исследования показали высокую воспроизводимость и точность предложенного способа. Минимальный предел обнаружения данного метода составил 0.048 мг ПГМГ ГХ в пробе.

Входящие в состав антисептических средств дополнительные компоненты – неионогенные поверхностно-активные вещества, пероксид водорода, спирты, первичные, вторичные и третичные амины, в том числе N,N-бис(3-аминопропил)додециламин – не мешают определению. Мешающими компонентами являются катионные поверхностно-активные вещества – четвертичные аммониевые соединения (ЧАС), часто входящие в состав антисептиков в качестве действующих веществ, в том числе, совместно с ПГМГ (ПГМБ). Однако известно, что при определении содержания ЧАС методом двухфазного титрования в присутствии катионного красителя метиленового синего, ПГМГ не мешает их определению [13, 14]. Данное обстоятельство позволяет определять содержание ПГМГ (ПГМБ) в антисептических средствах при наличии в них ЧАС путем предварительного титрования ЧАС в анализируемом образце в присутствии индикатора метиленового синего (эозин-метиленовый синий по Май-Грюнвальду) по описанной ранее методике [14]. Затем из объема раствора додецилсульфата натрия, пошедшего на титрование суммы ПГМГ (ПГМБ) и ЧАС в присутствии анионного индикатора бромфенолового синего, вычитают объем раствора додецилсульфата натрия, пошедшего на титрование ЧАС в присутствии метиленового синего. При этом титрование на всех этапах определения проводят раствором додецилсульфата натрия одной концентрации, титруют одинаковые навески образца.

Разработанный метод определения содержания солей ПГМГ (ПГМБ) в антисептических препаратах не требует сложной подготовки, специального

Таблица 1. Результаты определения ПГМГ ГХ в контрольных растворах

№ п/п	Масса 0.1% раствора ПГМГ ГХ, внесенного в пробу, г	Объем 0.0033 н. раствора додецилсульфата натрия, пошедший на титрование, см ³	Обнаруженное содержание ПГМГ ГХ, %		
			X	$X_{cp} \pm \Delta X$ (P = 0.95)	Относительное стандартное отклонение, S _{xcp}
1	2.5	4.32	0.100	0.099±0.005	2.02
2	2.5	4.40	0.101		
3	2.5	4.20	0.097		
4	5.0	9.1	0.102	0.101±0.004	1.68
5	5.0	8.8	0.102		
6	5.0	8.51	0.099		
7	10	17.22	0.100	0.0997±0.0020	2.31
8	10	17.66	0.101		
9	10	17.04	0.099		

Таблица 2. Результаты определения ПГМГ ГХ в промышленно производимых антисептических средствах

Наименование средства	Производитель	Норматив по НТД, %	Обнаруженное содержание ПГМГ ГХ, %	
			$X_{cp} \pm \Delta X$ (P = 0.95, n = 3)	Относительное стандартное отклонение, S _{xcp}
«Saniderm»	ООО «Бентус лаборатории»	0.4	0.412±0.015	1.4
«Соната-Септ»	ООО «Уралхим-фарм-плюс»	0.1	0.100±0.005	2.1
«ТефлексА»	ЗАО «СОФТ ПРОТЕКТОР»	0.4	0.412±0.025	2.5

оборудования. Время анализа оставляет 10–15 мин. Метод может применяться при проведении контроля качества антисептических средств.

Список литературы:

1. Струнина И.Б. Одностадийный способ получения полигексаметиленгуанидина гидрохлорида – биоцида широкого спектра действия: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Казань, 2011. 22 с.
2. Бузланова М.М., Каранди И.В., Китаева Д.Х. // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2003. Т. 69. № 4. С. 18–19.
3. Крейнгольд С.У., Кочетов А.Н., Шестаков К.А. // Вестник МИТХТ. 2006. Т. 1. № 1. С. 63–65.
4. Чмиленко Т.С., Галимбиевская Е.А., Чмиленко Ф.А. // Методы и объекты хим. анализа. 2010. Т. 5. № 1. С. 19–29.
5. Чмиленко Т.С., Галимбиевская Е.А., Чмиленко Ф.А. // Журн. аналит. химии. 2011. Т. 66. № 6. С. 618–624.
6. Rowhani T., Lagalante A.F. // Talanta. 2007. V. 71. № 2. P. 964–970.
7. Lucas A.D., Gordon E.A., Stratmeyer M. E. // Talanta. 2009. V. 80. № 2. P. 1016–1019.
8. Abad-Villar E.M., Etter S.F., Thiel M.A., Hauser P.C. // Anal. Chim. Acta. 2006. V. 561(1-2). P. 133–137.
9. Матюшина Г.П., Попков В.А., Краснюк И.И. // Хим.-фарм. журн. 2005. Т. 39. № 1. С. 48–50.
10. Цисанова Е.С., Саломатин Е.М. // Суд.-мед. экспертиза. 2010. № 4. С. 33–37.
11. Каранди И.В., Бузланова М.М. // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2011. Т. 77. № 3. С. 25–26.
12. Апяри В.В., Дмитриенко С.Г., Золотов Ю.А. Способ определения полигексаметилен-гуанидина гидрохлорида: пат. 2460998 Рос. Федерация. № 2011118211/15; заявл. 10.05.2011; опубл. 10.09.2012, Бюл. № 25. 5 с.
13. Шестаков К.А., Кочетов А.Н., Коцур О.И., Стрельников И.И. // Дезинфекционное дело. 2007. № 1. С. 64–65.
14. Крейнгольд С.У., Шестаков К.А. // Дезинфекционное дело. 2004. № 1. С. 31–33.

References:

1. Strunina I.B. Odnostadijnyj sposob polucheniya poligeksametilen-guanidina gidrokhlorida – biocida shirokogo spektra dejstviya (One-step methods for obtaining the polyhexamethylenguanidine hydrochloride - biocide broad spectrum): abstract of PhD dissertation. Kazan', 2011. 22 p.
2. Buzlanova M.M., Karandi I.V., Kitaeva D.K. // Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov (Factory laboratory. Diagnostics of materials). 2003. V. 69. № 4. P. 18–19.
3. Kreingol'd S.U., Kochetov A.N., Shestakov K.A. // Vestnik MITHT (Fine Chem. Tech.). 2006. V. 1. № 1. P. 63–65.
4. Chmilenko T.S., Galimbievskaya E.A., Chmilenko F.A. // Metody i ob'ekty khim. analiza (Methods and Objects of Chemical Analysis). 2010. V. 5. № 1. P. 19–29.
5. Chmilenko T.S., Galimbievskaya E.A., Chmilenko F.A. // Zhurn. analit. khimii (Journal of Analytical Chemistry). 2011. V. 66. № 6. P. 618–624.
6. Rowhani T., Lagalante A.F. // Talanta. 2007. V. 71. № 2. P. 964–970.
7. Lucas A.D., Gordon E.A., Stratmeyer M. E. // Talanta. 2009. V. 80. № 2. P. 1016–1019.
8. Abad-Villar E.M., Etter S.F., Thiel M.A., Hauser P.C. // Anal. Chim. Acta. 2006. V. 561(1-2). P. 133–137.
9. Matyushina G.P., Popkov V.A., Krasnyuk I.I. // Khim.-farm. zhurn. (Pharmaceutical Chemistry Journal). 2005. V. 39. № 1. P. 48–50.
10. Cisanova E.S., Salomatin E.M. // Sud.-med. Ehkspertiza (Forensic Examination). 2010. № 4. P. 33–37.
11. Karandi I.V., Buzlanova M.M. // Zavod. laboratoriya. Diagnostika materialov (Factory laboratory. Diagnostics of materials). 2011. V. 77. № 3. P. 25–26.
12. Apyari V.V., Dmitrienko S.G., Zolotov YU.A. Sposob opredeleniya poligeksameten-guanidina gidrokhlorida (Apyari V. V., Dmitrienko S. G., Zolotov Yu. A method of determining polyhexamethylene-guanidine hydrochloride): Pat. 2460998 Russian Federation. № 2011118211/15; appl. 10.05.2011; publ. 10.09.2012.
13. Shestakov K.A., Kochetov A.N., Kocur O.I., Strel'nikov I.I. // Dezinfekcionnoe delo (Disinfection Case). 2007. № 1. P. 64–65.
14. Kreingol'd S.U., Shestakov K.A. // Dezinfekcionnoe delo (Disinfection Case). 2004. № 1. P. 31–33.