

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ МЕТОДОМ ТВЕРДОФАЗНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

**У.Г. Гамзаева<sup>1</sup>, Х.А. Мирзаева<sup>2</sup>, Р.З. Зейналов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Дагестанский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина 1

<sup>2</sup>Дагестанский государственный университет,  
Российская Федерация, 367000, г. Махачкала, ул. М. Гаджиева 42 А

\*Адрес для переписки: Гамзаева Ульзана Гамзаевна, E-mail: ulzana\_g@mail.ru

Поступила в редакцию 19 ноября 2022 г., после доработки 22 января 2023 г.

Четвертичные аммониевые соединения, и среди них, в частности, соли цетилпиридиния (ЦП) находят широкое применение в качестве антисептиков и дезинфицирующих средств, для местного лечения инфекционно-воспалительных процессов слизистой горла и полости рта, в составе таблеток для рассасывания, пастилок, гелей, средств гигиены полости рта. В работе предложены условия определения цетилпиридиния хлорида, обладающего противомикробным действием, в некоторых разрешенных к медицинскому применению ПАВ-содержащих фармацевтических препаратах методом твердофазной спектрофотометрии и тест-методом. В качестве твердофазной матрицы использована льняная ткань (ЛН). В работе показана эффективность сорбционного извлечения хлорида ЦП в виде его ионного ассоциата с бисазокрасителем сульфоназо (СФН). Анализ спектров поглощения твердофазных систем [ЛН-СФН] и [ЛН-СФН]-ЦП показывает, что реагент при  $\text{pH} \geq 4$  практически не извлекается, а в присутствии ЦП сорбция наблюдается во всем исследуемом диапазоне pH с максимумом  $\text{pH}_{\text{max}} = 5$ . Для предложенного тест-метода диапазон определяемых концентраций ЦП составил 1.0-16 мг/дм<sup>3</sup>, предел обнаружения – 0.4 мг/дм<sup>3</sup>; для твердофазно-спектрофотометрического определения диапазон определяемых концентраций ЦП составил 0.5-24 мг/дм<sup>3</sup>, предел обнаружения – 0.2 мг/дм<sup>3</sup>. Продемонстрирована возможность определения ЦП в фармацевтических препаратах.

**Ключевые слова:** хлорид цетилпиридиния, определение, твердофазная спектрофотометрия, тест-метод, фармацевтические препараты, ионные ассоциаты, льняная ткань.

For citation: *Analitika i kontrol'* [Analytics and Control], 2022, vol. 26, no. 4, pp. 276-283

DOI:10.15826/analitika.2022.26.4.004

## DETERMINATION OF CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS BY SOLID-STATE SPECTROPHOTOMETRY METHOD

**U.G. Gamzaeva<sup>1</sup>, Kh.A. Mirzaeva<sup>2</sup>, R.Z. Zeynalov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dagestan State Medical University, Russian Federation,  
367000, Makhachkala, 1 Lenina Av.

<sup>2</sup>Dagestan State University, Russian Federation,  
367000, Makhachkala, 42 A M.Hajiyeva St.

\*Corresponding autor Ulzana Gamzaevna Gamzaeva, E-mail: ulzana\_g@mail.ru

Submitted 19 November 2022, received in revised form 22 January 2023

Quaternary ammonium compounds, and among them cetylpyridinium salts (CP) in particular, are widely used as antiseptics and disinfectants, for local treatment of infectious and inflammatory processes of the mucous membrane of the throat and oral cavity, as constituents of lozenges, gels and oral hygiene products. This paper proposes conditions for determination of cetylpyridinium chloride, which has an antimicrobial

effect, in some surfactant-containing pharmaceutical preparations approved for the medical use, using solid-state spectrophotometry and a test method. Linen fabric (LN) was used as a solid matrix. The paper shows the efficiency of sorption extraction of cetylpyridinium chloride in the form of the ion associate with the organic azo dye sulfonazo (SFN). Analysis of the absorption spectra of solid-state systems [LN-SFN] and LN-[SFN-CP] showed that the reagent was practically not extracted at  $\text{pH} \geq 4$ , but in the presence of CP the sorption was observed over the entire pH range studied with the maximum at  $\text{pH}_{\text{max}} = 5$ . For the proposed test method, the range of determined concentrations of CP was 1.0–16  $\text{mg}/\text{dm}^3$  and the limit of detection was 0.4  $\text{mg}/\text{dm}^3$ ; for the solid-state spectrophotometric determination, the range of determined CP concentrations was 0.5–24  $\text{mg}/\text{dm}^3$  and the detection limit was 0.2  $\text{mg}/\text{dm}^3$ . The possibility of determining the CP in real objects was demonstrated.

**Key words:** cetylpyridinium chloride, determination, solid state spectroscopy, test method, pharmaceutical preparations, ion associates, linen fabric.

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее время распространение получили антисептики и дезинфицирующие средства на основе поверхностно-активных веществ (ПАВ). В качестве таких веществ широко применяют четвертичные аммониевые соединения, к преимуществам которых следует отнести бесцветность и отсутствие запаха, стабильность в присутствии органических веществ и в широком интервале температур, отсутствие кожно-раздражающего действия, эффективность при высоких значениях pH, высокая активность в отношении плесневых грибов, низкая токсичность. Среди четвертичных аммониевых солей, в медицине применяют хлорид цетилпиридиния (ЦП) для местного лечения инфекционно-воспалительных процессов слизистой горла и полости рта, в составе таблеток для рассасывания, пастилок, гелей, средств гигиены полости рта. Катионные ПАВ, изменяя проницаемость клеточных мембран, вызывают разрушение клеток и гибель микроорганизмов. В ряде клинических исследований продемонстрирована выраженная эффективность катионных ПАВ в качестве веществ антисептического и дезинфицирующего действия [1] и, в частности, ЦП [2-4] в качестве безопасного и эффективного вещества, обладающего противомикробным, противогрибковым и вирулицидным действием. Рекомендовано применение ЦП-содержащих препаратов во время эпидемии гриппа и при острых респираторных инфекциях для профилактики заражения вирусами [3].

В связи с тем, что ПАВ с каждым годом находят большое применение, разработка легко выполнимых, экспрессных, экологически безопасных и высокоэффективных методов анализа является актуальной задачей современной аналитической и фармацевтической химии [5]. Для определения катионных поверхностно-активных веществ применение находят различные аналитические методы: ВЭЖХ [6], потенциометрические [7 - 10], флуоресцентные [11]. При этом для фармацевтических лабораторий наибольший интерес представляют методики, основанные на принципах широкодоступных аналитических методов, таких как спектрофотометрия.

В последние годы в аналитической химии возрос интерес к тест-методам, которые позволяют быстро, селективно и с высокой чувствитель-

ностью определять концентрацию компонентов при контакте анализируемой жидкости с плоским чувствительным элементом. Общий принцип почти всех химических тест-методов – это использование аналитических реакций и реагентов в условиях и в формах, обеспечивающих получение визуально наблюдаемого или легко измеряемого эффекта. Разработаны экспресс-методы определения катионных и анионных ПАВ в дезинфицирующих средствах и технологических растворах с использованием бумажных тест-полос [12].

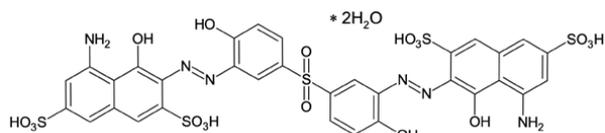
Аналитическая химия ПАВ в настоящее время включает широкий спектр методов анализа, среди которых важное место занимают методы на основе реакций образования ионно-ассоциированных соединений ПАВ с кислотными или основными хромофорными реагентами. Наиболее хорошо изучено взаимодействие ПАВ с реагентами сульфоталеинового, трифенилметанового, ксантенового ряда, тригидроксифлуоронами [13]. К числу перспективных реагентов, изученных в меньшей степени, относят азо- и бисазокрасители.

Цель настоящей работы – разработка методики определения цетилпиридиния хлорида в фармацевтических препаратах методом твердофазной спектрофотометрии на основе сорбционного извлечения льняной ткани (ЛН) в виде ионного ассоциата с бисазокрасителем сульфоназо (СФН).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

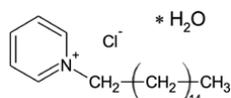
В качестве твердофазной матрицы использовали белую льняную ткань, как доступный, плотный, не теряющий форму материал, преимущественно состоящий из целлюлозы (Артикул: 02С129-ШР/пн, «Оршанский льнокомбинат», г. Орша, Республика Беларусь). Ткань вырезали в форме прямоугольников размером 1.0×1.5 см. Масса одной готовой формы тканевого сорбента составляла 0.0131±0.0003 г.

Исходный раствор сульфон-бис-4оксифенил-(3-азо-2'-1'-окси-8'-аминонафталин-3',6'-дисульфокислоты (сульфоназо, СФН) (рис. 1) концентрации 1·10<sup>-3</sup> М готовили растворением точной навески реагента (ч.д.а., ЗАО «Вектон», г. Санкт-Петербург, Россия) в дистиллированной воде. Исходный раствор ЦП (рис. 2) концентрации 0.05 г/дм<sup>3</sup> готовили растворением точной навески вещества (>99%, Мерск, г. Кенилуорт,



**Рис.1.** Структурная формула реагента СФН ( $C_{32}H_{24}O_{18}N_6S_5 \cdot 2H_2O$ ).

**Fig.1.** Structural formula of SFN reagent ( $C_{32}H_{24}O_{18}N_6S_5 \cdot 2H_2O$ ).



**Рис.2.** Структурная формула ЦП ( $C_{21}H_{38}NCl \cdot H_2O$ ).

**Fig.2.** Structural formula of CP ( $C_{21}H_{38}NCl \cdot H_2O$ ).

США) в дистиллированной воде. Рабочие растворы реагентов готовили разбавлением исходных дистиллированной водой в день эксперимента. Для корректировки и поддержания pH использовали 2 М растворы HCl (х.ч., АО «ЛенРеактив», г. Санкт-Петербург, Россия) и NaOH (х.ч., ООО «НеваРеактив», г. Санкт-Петербург, Россия)

Водородный показатель растворов измеряли с помощью универсального иономера pH-150МИ с комбинированным стеклянным электродом ЭСК 10601/7 (ООО «Измерительная техника», г. Москва, Россия). Спектры поглощения растворов регистрировали на спектрофотометре LEKI SS1207 («MEDIORA OY», Финляндия). Оптическую плотность окрашенных сорбентов измеряли на спектрофотометре с приставкой диффузного отражения СФ-56 (ОКБ «Спектр», г. Санкт-Петербург, Россия). Для перемешивания растворов с сорбентом использовали шейкер орбитальный LS-220 (АО ЛОИП, г. Санкт-Петербург, Россия).

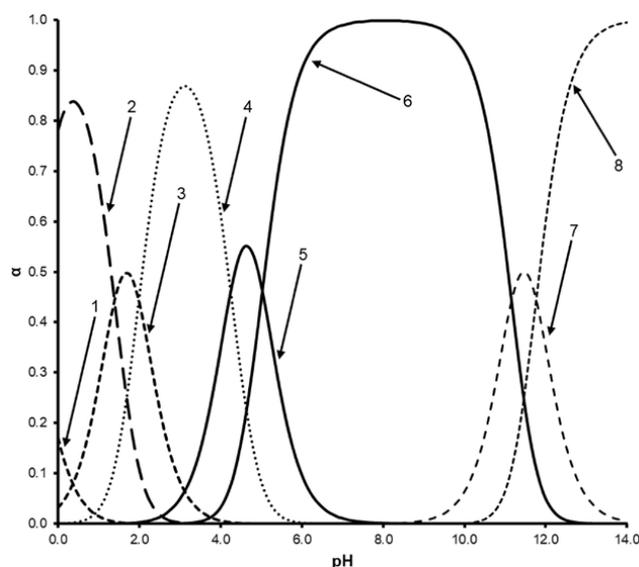
Объекты исследования – разрешенные к медицинскому применению фармацевтические препараты, содержащие ЦП в качестве действующего вещества – «Граммидин», (ООО «Валента Фармацевтика», г. Щелково, Россия); «Терафлю Лар Ментол», («Новартис Саглик Гида ве Тарим Урунлери Сан.Ве Тик.А.С.», г. Стамбул, Турция), которые представляют собой комбинированные препараты для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний горла и полости рта. Форма выпуска – таблетки для рассасывания.

Сорбцию проводили в статическом режиме по следующей схеме: в мерные колбы вместимостью 25 см<sup>3</sup> вносили определенные количества реагирующих компонентов или анализируемый раствор, создавали необходимые значения pH, доводили до метки дистиллированной водой. Полученный раствор переносили в бюкс, вносили сорбент, закрывали бюкс крышкой и перемешивали на механическом шейкере до достижения сорбционного равновесия, затем сорбент извлекали и высушивали до воздушно-сухого состояния.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

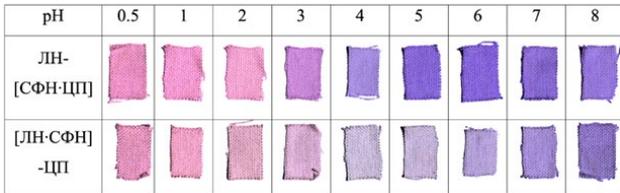
Крупные гидрофобные катионы, к которым относится ЦП, способны образовывать ионные ассоциаты с отрицательно заряженными группами реагента с образованием ионно-ассоциированного комплекса [СФН·ЦП]. Возможность сорбционно-го извлечения и определения ЦП исследована в двух вариантах: 1) образование ионного ассоциата [СФН·ЦП] в растворе и его последующее извлечение тканевым сорбентом – система ЛН-[СФН·ЦП]; 2) иммобилизация СФН на ЛН, и использование модифицированного сорбента [ЛН·СФН] для сорбции ЦП из раствора с образованием ионного ассоциата на твердом носителе – система [ЛН·СФН]-ЦП.

Взаимодействие СФН с ЦП зависит от pH раствора, так как СФН представляет собой восьмиосновную кислоту с двумя основными аминогруппами, которая в зависимости от кислотности среды, может находиться в десяти ионизированных формах. Полуэмпирическим способом, с использованием пакета программ ACD Labs Chem Sketch 6.0, установлены константы диссоциации функциональных групп СФН, значения показателей которых составляют:  $pK_1 = -1.48 \pm 0.40$ ;  $pK_2 = -1.11 \pm 0.40$ ;  $pK_3 = -1.04 \pm 0.40$ ;  $pK_4 = -0.66 \pm 0.40$ ;  $pK_5 = 1.39 \pm 0.44$ ;  $pK_6 = 1.99 \pm 0.44$ ;  $pK_7 = 4.25 \pm 0.50$ ;  $pK_8 = 5.03 \pm 0.50$ ;  $pK_9 = 11.16 \pm 0.50$ ;  $pK_{10} = 11.76 \pm 0.50$ . Диссоциации сульфогрупп соответствуют  $pK_1 - pK_4$ , протонированных аминогрупп –  $pK_5$  и  $pK_6$ , диссоциации гидроксигрупп, связанных с ароматическими фрагментами молекулы, соответствуют  $pK_7 - pK_{10}$ . Диаграммы «молярная доля ионной формы  $\alpha - pH$ », показывающие наличие различных ионных форм СФН при pH от 0 до 14, представлены на рис. 3.



**Рис. 3.** Диаграммы распределения различных форм СФН в зависимости от pH раствора. 1 –  $H_7R$ ; 2 –  $H_6R^2$ ; 3 –  $H_5R^3$ ; 4 –  $H_4R^4$ ; 5 –  $H_3R^5$ ; 6 –  $H_2R^6$ ; 7 –  $HR^7$ ; 8 –  $R^8$ .

**Fig. 3.** Speciation diagrams of various forms of SFN depending on the solution's pH. 1 –  $H_7R$ ; 2 –  $H_6R^2$ ; 3 –  $H_5R^3$ ; 4 –  $H_4R^4$ ; 5 –  $H_3R^5$ ; 6 –  $H_2R^6$ ; 7 –  $HR^7$ ; 8 –  $R^8$ .



**Рис. 4.** Сканированные образцы льняной ткани при различных значениях pH. ( $C_{\text{СФН}}=1.6 \cdot 10^{-4}$  М,  $C_{\text{ЦП}}=12$  мг/дм<sup>3</sup>).

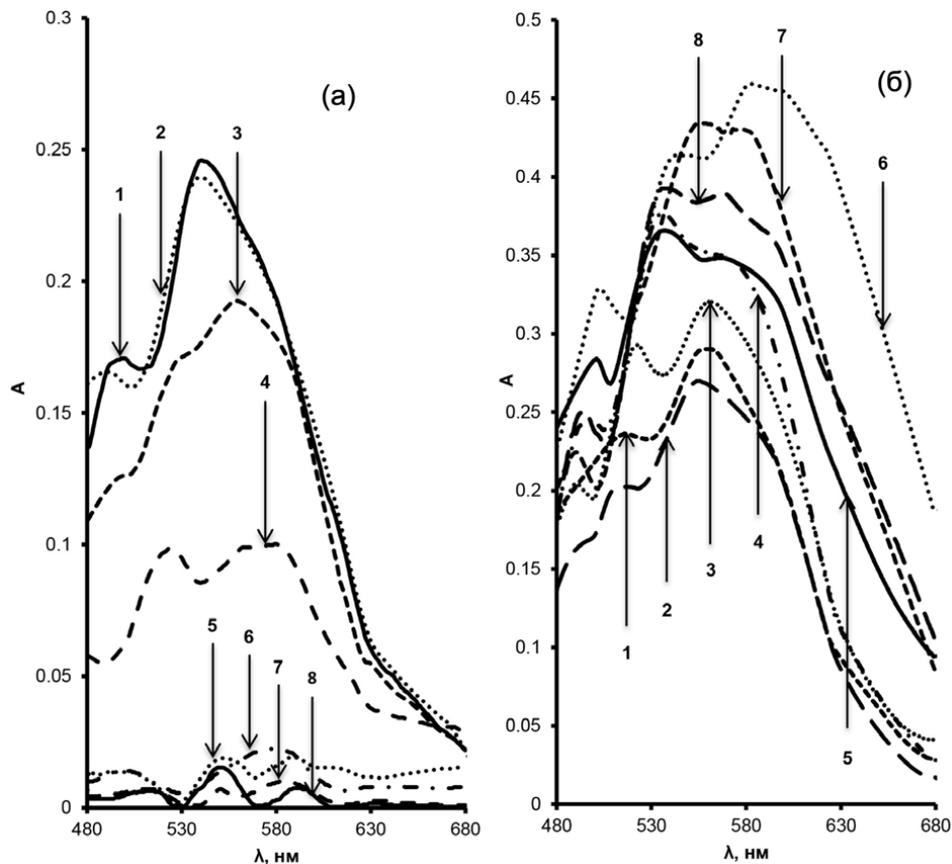
**Fig. 4.** Scanned samples of linen fabric at various pH values. ( $C_{\text{SFN}} = 1.6 \cdot 10^{-4}$  M,  $C_{\text{CP}} = 12$  mg/dm<sup>3</sup>).

Визуально наблюдаемые результаты сорбции ЦП немодифицированным (ЛН) и модифицированным сорбентом ([ЛН-СФН]) при исследовании влияния pH растворов (рис. 4) показывают, что для концентрирования и одновременного определения ЦП предпочтителен первый вариант – сорбция немодифицированным сорбентом предварительно полученного в растворе ионного ассоциата. Окраска сорбента при этом контрастна и наблюдается в диапазоне pH 3-10, с максимальной интенсивностью и контрастностью при значениях pH 5-10. При значениях pH 8 - 10 окраска сорбентов ЛН-[СФН-ЦП] идентична, ввиду чего образцы, полученные при pH 9 и 10, далее не исследовали. Количественное

определение ЦП проводили по первому варианту концентрирования.

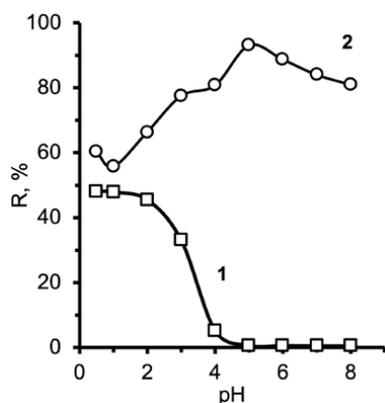
Спектры поглощения ЛН при сорбции СФН и ионного ассоциата [СФН-ЦП] при pH 0.5-8.0 представлены на рис. 5а и 5б, соответственно. Реагент хорошо сорбируется льняной тканью в интервале pH 1-4, и слабо при pH  $\geq 5$ . Известно, что при контакте с водой поверхность целлюлозы заряжается отрицательно. Следовательно, на её поверхности хорошо будут удерживаться положительно заряженные частицы. При pH < 5 СФН существует в цвиттер-ионной форме, а при pH 5-6 аминогруппы практически полностью депротонированы (рис. 3), поэтому отрицательно заряженная поверхность ткани практически не сорбирует реагент в анионных формах.

Согласно рис. 5б, [СФН-ЦП] сорбируется во всем исследуемом интервале pH, с максимальной степенью извлечения при pH 5. Образование ионно-ассоциированного соединения возможно с любой из анионных форм реагента в зависимости от кислотности среды. При pH 1-3 сульфогруппы, имеющие изолированную π-электронную систему, диссоциированы и их электростатическое взаимодействие с ЦП с образованием ионных ассоциатов не изменяет спектр поглощения СФН. При pH 5.0 (рис. 3) реагент находится преимущественно в формах  $\text{H}_3\text{R}^{5-}$  и  $\text{H}_2\text{R}^{6-}$  (доля  $\text{H}_4\text{R}^{4-}$  менее 10%), в которых диссо-



**Рис. 5.** Спектры поглощения тканевого сорбента после сорбции СФН (а) и [СФН-ЦП] (б) из раствора в зависимости от кислотности среды ( $C_{\text{СФН}}=1.6 \cdot 10^{-4}$  М,  $C_{\text{CP}}=12$  мг/дм<sup>3</sup>, pH=0.5 (1); 1.0 (2); 2.0 (3); 3.0 (4); 4.0 (5); 5.0 (6); 6.0 (7); 8.0 (8)).

**Fig. 5.** Absorption spectra of fabric sorbent after sorption of SFN (a) and [SFN-CP] (b) from solution depending on the acidity of the medium ( $C_{\text{SFN}} = 1.6 \cdot 10^{-4}$  M,  $C_{\text{CP}} = 12$  mg/dm<sup>3</sup>, pH = 0.5 (1); 1.0 (2); 2.0 (3); 3.0 (4); 4.0 (5); 5.0 (6); 6.0 (7); 8.0 (8)).



**Рис. 6.** Зависимость степени извлечения СФН (1) и [СФН·ЦП] (2) из раствора тканевым сорбентом от кислотности среды ( $C_{\text{СФН}}=1.6 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $C_{\text{ЦП}}=12 \text{ мг/дм}^3$ ,  $\text{pH} = 0.5-8$ ).

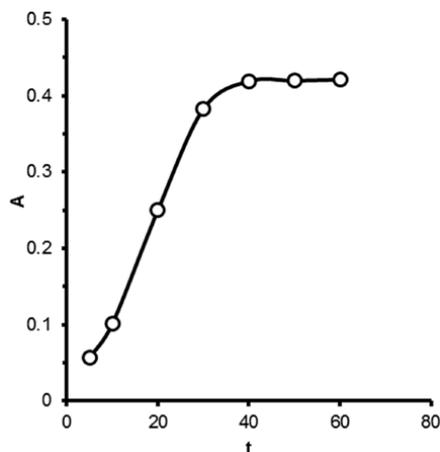
**Fig. 6.** Dependence of the degree of sorption of SFN (1) and [SFN·CP] (2) from the solution by the fabric sorbent on the acidity of the medium ( $C_{\text{SFN}} = 1.6 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $C_{\text{CP}} = 12 \text{ mg/dm}^3$ ,  $\text{pH} = 0.5-8$ ).

цированы и некоторые гидроксигруппы фенольных фрагментов. Изменение окраски в присутствии ЦП свидетельствует об участии в образовании ассоциата атомов кислорода этих гидроксильных групп. Это способствует дополнительной делокализации  $\pi$ -электронной системы красителя [14], смещению полосы поглощения реагента при 540 нм в длинноволновую область спектра (580-600 нм) и росту интенсивности поглощения. Контрастность составляет 40-60 нм. Сорбция ионного ассоциата предположительно обусловлена неспецифическими взаимодействиями поверхности льняной ткани с крупными молекулами [СФН·ЦП].

Для оценки мешающего влияния избытка реактива на сорбцию ионного ассоциата изучена зависимость степени извлечения ( $R$ , %) реактива и ионного ассоциата от  $\text{pH}$  тканевым сорбентом (рис. 6). Видно, что при  $\text{pH}$  5 реагент практически не сорбируется и не будет влиять на извлечение и определение ЦП.

Изучена зависимость степени сорбции [СФН·ЦП] льняной тканью из раствора от времени при  $\text{pH}$  5 (рис. 7). Установлено, что сорбционное равновесие в системе при указанных концентрациях СФН и ЦП достигается за 40 мин. Оптимальные условия сорбционного извлечения ЦП в виде ионного ассоциата [СФН·ЦП] ( $\text{pH}$  5,  $C_{\text{СФН}}=1.6 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ , время контакта фаз 40 мин) использованы для разработки методики определения ЦП визуальным тест-методом и методом твердофазной спектрофотометрии.

Для построения визуальной тест-шкалы получены окрашенные образцы сорбентов в условиях постоянной концентрации СФН и возрастающей концентрации ЦП (рис. 8). Полуколичественное определение концентрации ЦП проводили сопоставлением окраски сорбента с цветовой шкалой. Зависимость окраски тест-шкалы от концентрации



**Рис. 7.** Зависимость оптической плотности ЛН-[СФН·ЦП] от времени контакта фаз ( $C_{\text{СФН}}=1.6 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $C_{\text{ЦП}}=8.0 \text{ мг/дм}^3$ ,  $\lambda=580 \text{ нм}$ ,  $\text{pH}$  5).

**Fig. 7.** Dependence of the optical density of LN-[SFN·CP] on the phase contact time ( $C_{\text{SFN}} = 1.6 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $C_{\text{CP}} = 8.0 \text{ mg/dm}^3$ ,  $\lambda = 580 \text{ nm}$ ,  $\text{pH} = 5$ ).

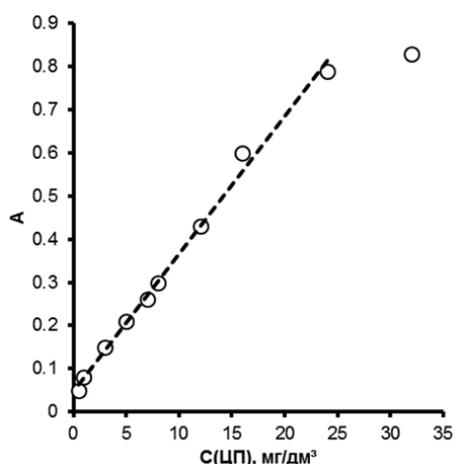
ЦП наблюдается в пределах 1.0-16 мг/дм<sup>3</sup>. Предел обнаружения составил 0.4 мг/дм<sup>3</sup>.

На основе тест-шкалы разработана методика количественного твердофазно-спектрофотометрического определения ЦП. Линейная зависимость

С(ЦП), мг/дм <sup>3</sup>										
0	0.5	1.0	3.0	5.0	7.0	8.0	12.0	16.0	24.0	32.0

**Рис. 8.** Тест-шкала для визуального определения ЦП ( $C_{\text{СФН}}=1.6 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $\text{pH}=5$ ,  $t=40 \text{ мин}$ ).

**Fig. 8.** Test scale for the visual determination of CP ( $C_{\text{SFN}} = 1.6 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $\text{pH} = 5$ ,  $t = 40 \text{ min}$ ).



**Рис. 9.** Градуировочный график для определения ЦП методом твердофазной спектрофотометрии. ( $C_{\text{СФН}}=1.6 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $\text{pH}$  5,  $\lambda=580 \text{ нм}$ ,  $t=40 \text{ мин}$ ).

**Fig. 9.** Calibration curve for determination of CP by solid-state spectrophotometry. ( $C_{\text{SFN}} = 1.6 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ ,  $\text{pH} = 5$ ,  $\lambda = 580 \text{ nm}$ ,  $t = 40 \text{ min}$ ).

Таблица 1

Сравнение характеристик различных методик определения ЦП в лекарственных препаратах

Table 1

Comparison of characteristics of various methods for determining CP in medicinal products

Метод определения	pH	Область линейности, мг/дм <sup>3</sup>	Предел обнаружения мг/дм <sup>3</sup>	Литература
Спектрофотометрия	4 – 5	10 – 70	-	[15]
Спектрофотометрия	-	0.5 – 30	0.3	[16]
Твердофазная спектрофотометрия	4 – 6	3.6–190	1.2	[17]
Тест-метод	-	16 – 1000	-	[12]
Тест-метод	5 – 7	1.0 – 16	0.4	*
Твердофазная спектрофотометрия	5 – 7	0.5 – 24	0.2	*

**Примечание:** \* – данная работа.

оптической плотности от концентрации ЦП наблюдается в интервале 0.5-24 мг/дм<sup>3</sup> (рис. 9), предел обнаружения 0,2 мг/дм<sup>3</sup>, коэффициент детерминации 0.995.

Для оценки правильности и сходимости предлагаемой методики использовали стандартные растворы ЦП и лекарственные препараты, содержащие его известные концентрации. Сравнительная характеристика разработанных тест-метода и твердофазно-спектрофотометрического определения ЦП в лекарственных препаратах и литературных данных представлена в табл. 1, из которой следует, что полученные в настоящей работе простые способы определения ЦП имеют сопоставимые метрологические характеристики с опубликованными данными.

**Построение градуировочного графика.** В мерные колбы вместимостью 25 см<sup>3</sup> добавляют 4 см<sup>3</sup> раствора СФН концентрации 1·10<sup>-3</sup> М и аликвоты ЦП концентрации 50 мг/дм<sup>3</sup>, создавая концентрацию ПАВ в мерной колбе в интервале 0.2 – 32.0 мг/дм<sup>3</sup>. Объем раствора, при необходимости, доводят приблизительно до 20-22 см<sup>3</sup>. Устанавливают значения pH 5.0±0.2 добавлением 0.01 М соляной кислоты с потенциометрическим контролем. Затем доводят до метки дистиллированной водой, перемешивают, переносят в закрытые бюксы, в которых находятся тест-полоски льняной ткани и перемешивают на механическом шейкере. Через 40 мин ткань извлекают

и высушивают до воздушно-сухого состояния. Оптическую плотность сорбентов измеряют при 580 нм. Градуировочный график формируют в оординатах «оптическая плотность – масса ЦП в растворе объемом 25 см<sup>3</sup>».

**Определение ЦП в фармацевтических препаратах.** Навеску порошка растертых таблеток растворяют в таком количестве дистиллированной воды, чтобы получить конечный раствор с приблизительной концентрацией ЦП 5-100 мг/дм<sup>3</sup>. Для отделения от формообразующих малорастворимых включений, раствор фильтруют через стеклянный фильтр и доводят до метки дистиллированной водой в колбе вместимостью 25 см<sup>3</sup>. Из полученного фильтрата отбирают аликвотную часть и далее пробу обрабатывают по методике построения градуировочного графика. Концентрацию ЦП в препарате определяют сопоставлением окраски отреза льняной ткани с цветовой шкалой или методом твердофазной спектрофотометрии. Содержание ЦП в пересчете на одну таблетку вычисляют по формуле:

$$X = \frac{q \cdot V \cdot m_T}{V_a \cdot m_n},$$

где  $m_T$  – средняя масса таблетки, мг;  $m_n$  – навеска растертых таблеток, мг;  $q$  – масса ЦП, найденная по градуировочному графику, мг;  $V_a$  – объем раствора, взятый для определения, см<sup>3</sup>;  $V$  – общий объем

Таблица 2

Результаты определения ЦП в фармацевтических препаратах (n=5, P=0.95)

Table 2

The results of determination of CP in pharmaceutical preparations (n = 5, P = 0.95)

Фармацевтический препарат	Содержание ЦП декларированное, мг/таб.	Введено, мг	Тест-метод		Метод ТФС	
			Найдено, мг/таб.	S <sub>r</sub>	Найдено, мг/таб.	S <sub>r</sub>
Граммидин	1.00	0	1.06 ± 0.12	0.10	0.94±0.08	0.06
		0.50	1.56 ± 0.11	0.09	1.44±0,07	0.06
		1.00	2.11 ± 0,13	0.10	2.0±0.1	0.08
Терафлю Лар Ментол	2.00	0	2.09 ± 0.11	0.09	1.98 ± 0.07	0.06
		0.50	2.60 ± 0.12	0.10	2.60 ± 0.08	0.07
		1.00	3.1 ± 0.2	0.11	3.1 ± 0.1	0.08

исследуемого раствора, см<sup>3</sup>; X – содержание ЦП в одной таблетке, мг.

Правильность количественного определения проверяли методом «введено-найдено». Результаты определения представлены в табл. 2, из которой следует что систематические погрешности анализа незначимы. Относительные стандартные отклонения S<sub>r</sub> не превышают 0.10.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследована зависимость сорбции СФН и [СФН·ЦП] льняной тканью от кислотности среды. Установлено, что сорбция СФН протекает в интервале pH 1 – 4, и практически отсутствует при pH ≥ 5. Ионный ассоциат [СФН·ЦП] сорбируется во всем исследуемом интервале кислотности среды, с максимумом при pH 5. Установлено, что время, необходимое для достижения сорбционного равновесия в системе ЛН-[СФН·ЦП], составляет 40 мин. Предложены методики определения ЦП в фармацевтических препаратах тест-методом и методом твердофазной спектрофотометрии. Для тест-метода и твердофазно-спектрофотометрического определения диапазон определяемых концентраций ЦП составил 1.0-16 мг/дм<sup>3</sup> и 0.5-24 мг/дм<sup>3</sup>, предел обнаружения – 0.4 мг/дм<sup>3</sup> и 0.2 мг/дм<sup>3</sup> соответственно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ляпунов Н. А., Пуртов А. В., Дунай Е. В. Поверхностно-активные, коллоидно-мицеллярные и антибактериальные свойства некоторых катионных антисептиков // Фармация. 2013. № 4. С. 44-47.
2. Соловьева А. М., Лях Е. Е., Шумов К. А. Клиническая оценка противовоспалительной и противоналетной эффективности ополаскивателя на основе цетилпиридиний хлорида // Институт стоматологии. 2014. № 1(62). С. 38-40.
3. Оценка эффективности препаратов, содержащих цетилпиридиний хлорид, в местной терапии острых фарингитов, ларингитов и катаральной ангины у детей / Е. А. Лебединская [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12, № 1. С. 177-180.
4. A clinical investigation of the efficacy of a commercial mouthrinse containing 0.05% cetylpyridinium chloride to control established dental plaque and gingivitis / M. Silva [et al.]. // J. clinical dentistry. 2009. V. 20. P. 55-61.
5. Гамзаева У.Г., Алиева Н.В., Мирзаева Х.А. Сорбционное извлечение КПАВ в лекарственных препаратах // Материалы III Всерос. конф. по аналитической спектроскопии с международным участием, 2019. Краснодар, 2019. С. 73.
6. Амелин В.Г., Большаков Д.С. Идентификация и одновременное определение действующих веществ в препаратах Септолете, Калгель, Новосепт Форте методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии // Хим.-фарм. журн. 2020. Т. 54, № 4. С. 50-55.
7. Михалева Н.М., Кулапина Е.Г., Михалева О. В. Определение катионных поверхностно-активных веществ в лекарственных препаратах // Хим.-фарм. журн. 2008. Т. 42, № 4. С. 50-52.

8. Егоров В. В. Репин В. А., Капуцкий В. Е. Определение катионных поверхностно-активных антисептиков с помощью ионселективных электродов // Ж. аналит. химии. 1996. Т. 51, № 10. С. 1080-1082.
9. Модифицированные потенциометрические сенсоры для отдельного определения катионных поверхностно-активных веществ / А. И. Кулапин [и др.] // Ж. аналит. химии. 2003. Т. 58, № 3. С. 318-322.
10. Орлова А. О., Лизунова Г. М., Зорин А. Д. Определение содержания анионных и неионных поверхностно-активных веществ в синтетических моющих средствах при помощи жидкостных ионселективных электродов // Аналитика и контроль. 2004. № 2. С. 131-136.
11. Штыков С.Н., Белолицева Г.М. Эффекты усиления и тушения флуоресценции в системе магний-8-оксихинолин-5-сульфоуксидная катионные ПАВ и их аналитическое применение // Ж. аналит. химии. 1998. Т.53, № 3. С. 297-302.
12. Шаока З. А. Ч., Амелин В. Г., Большаков Д. С. Тест-методы определения катионных и анионных ПАВ в дезинфицирующих и технологических растворах // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2021. Т. 87, № 2. С. 13-18.
13. Саввин С. Б., Штыков С. Н., Михайлова А. В. Органические реагенты в спектрофотометрических методах анализа // Успехи химии. 2006. Т. 75, № 4. С. 380-389.
14. Саввин С. Б., Чернова Р. К., Штыков С. Н. Поверхностно-активные вещества: Аналитические реагенты. М: Наука, 1991. 251 с.
15. Benamor M., Aguersif M. N., Draa M.T. Spectrophotometric determination of cetylpyridinium chloride in pharmaceutical products // J. Pharm. Biomed. Anal. 2001. V. 26, № 2. P. 151-154.
16. Zarei A.R., Sadeghi H.B., Abedin S. Selective cloud point extraction for the spectrophotometric determination of cetylpyridinium chloride in pharmaceutical formulations // Iranian j. of pharmaceutical research. 2013. V. 12, № 4. P. 671-677.
17. Моросанова М. А., Моросанова Е. И. Твердофазно-спектрофотометрическое определение катионных поверхностно-активных веществ на основе системы кремний-титановый ксерогель-пирокатехиновый фиолетовый // Ж. аналит. химии. 2021. Т. 76, № 1. С. 59-66.

## REFERENCES

1. Liapunov N.A., Purto A.V., Dunai E.V. Poverkhnostno-aktivnye, kolloidno-mitselliarnye i antibakterial'nye svoystva nekotorykh kationnykh antiseptikov [Surface-active, colloidal and antibacterial properties of some cationic antiseptics]. *Farmatsiya [Pharmacy]*, 2013, no 4, pp. 44-47 (in Russian).
2. Solov'eva A.M., Liakh E.E., Shumov K.A. [Clinical evaluation of the anti-inflammatory and anti-plaque efficacy of a rinse based on cetylpyridinium chloride]. *Institut stomatologii [The Dental Institute]*, 2014, no. 1(62), pp. 38-40 (in Russian).
3. Lebedinskaia E.A., Utkina N.P., Merzlova N.B., [Evaluation of the effectiveness of drugs containing cetylpyridinium chloride in the local treatment of acute pharyngitis, laryngitis and catarrhal tonsillitis in children] *Voprosy sovremennoi pediatrii [Issues of modern pediatrics]*, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 177-180. doi: 10.15690/vsp.v12i1.577. (in Russian).
4. Silva M.F., Santos N.B., Stewart W., DeVizio W., Proskin H.M. A clinical investigation of the efficacy of a commercial mouthrinse containing 0.05% cetylpyridinium chloride to control established dental plaque and gingivitis. *J. of clinical dentistry*, 2009, vol. 20, pp. 55-61.

5. Gamzaeva U.G., Alieva N.V., Mirzaeva Kh.A. [Sorption extraction of cationic surfactants in drugs]. *Materialy III Vserossijskoj konferencii po analiticheskoj spektroskopii s mezhduнародnym uchastiem*. [Proc. of the III All-Russian Conference on Analytical Spectrum with International Participation]. Krasnodar, 2019, p.73 (in Russian).
6. Amelin V.G., Bol'shakov D.S. Simultaneous LG-MS Identification and Determination of Active Ingredients in Septolete, Calgel, and Novosept Forte Preparations. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2020, vol. 54, no. 4, pp. 408-413. doi:10.30906/0023-1134-2020-54-4-50-55.
7. Mikhaleva N.M., Kulapina E.G., Mikhaleva O. V. Estimation of cationic surfactants in medicinal formulations. *Pharmaceutical chemistry journal*, 2008, vol. 42, no. 4, pp. 224-227. doi:10.30906/0023-1134-2008-42-4-50-52.
8. Egorov V.V., Repin V.A., Kaputskii V.E. [Determination of cationic surface-active antiseptics using ion-selective electrodes]. *Zh. analit. khimii [J. Analit. Chem.]*, 1996, vol. 51, no 10. pp. 1080-1082 (in Russian).
9. Kulapin A.I., Chernova R.K., Kulapina E.G., Nikol'skaya E.B. [Modified potentiometric sensors for the separate determination of cationic surfactants]. *Zh. analit. khimii [J. Analit. Chem.]*, 2003, vol. 58, no. 3, pp. 282-286.
10. Orlova A. O., Lizunova G. M., Zorin A. D. [Determination of the content of anionic and nonionic surfactants in synthetic detergents using liquid ion-selective electrodes] *Analitika i kontrol' [Analytcs and control]*, 2004, no. 2, pp. 131-136. (in Russian).
11. Shtykov S.N., Beloliptseva G.M. [Effects of Fluorescence Enhancement and Quenching in the System Magnesium-8-Hydroxyquinoline-5-Sulfonic Acid and Cationic Surfactants and Their Analytical Applications]. *Zh. analit. khimii [J. Analit. Chem.]*, 1998, vol. 53, no. 3, pp. 297-302 (in Russian).
12. Shaoka Z. A. Ch., Amelin V. G., Bol'shakov D. S. [Test methods for determining cationic and anionic surfactants in disinfectants and technological solutions]. *Zavodskaja laboratoriia. Diagnostika materialov [Industrial laboratory. Diagnostics of materials]*, 2021, vol. 87, no. 2, pp. 13-18. doi: 10.26896/1028-6861-2021-87-2-13-18. (in Russian).
13. Savvin S. B., Mikhailova A. V., Shtykov S. N. Organic reagents in spectrophotometric methods of analysis // *Russian Chemical Reviews*. 2006. vol. 75. no 4. pp. 341-349. doi: 10.1070/RC2006v075n04ABEH001189.
14. Savvin S. B., Chernova R. K., Shtykov S. N. *Poverkhnostno-aktivnye veshchestva: Analiticheskie reagent [Surfactants: Analytical reagents]*, Moscow, Nauka, 1991, 251 p. (in Russian).
15. Benamor M., Aguersif M. N., Draa M.T. Spectrophotometric determination of cetylpyridinium chloride in pharmaceutical products. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2001, vol. 26, no. 2, pp. 151–154. doi: 10.1016/S0731-7085(01)00348-X.
16. Zarei A.R., Sadeghi H.B., Abedin S. Selective cloud point extraction for the spectrophotometric determination of cetylpyridinium chloride in pharmaceutical formulations. *Iranian j. pharmaceutical research*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 671-677.
17. Morosanova M.A., Morosanova E.I. Solid Phase Spectrophotometric Determination of Cationic Surfactants Using Silica-Titania Xerogel–Pyrocatechol Violet Dye System // *J. Anal. Chem.*, 2021, vol. 76, no. 1, pp. 73-79. doi: 10.1134/S1061934821010081.