

УДК 615.31:547.495.9]:615.27].07

**АНТИСЕПТИЧНІ ЗАСОБИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ГУАНІДИНУ
ТА МЕТОДИ ЇХ СТАНДАРТИЗАЦІЇ**

©М.М. Малецький

Запорізький державний медичний університет

Резюме: застосування в медичній та фармацевтичній практиці нових антисептиків похідних полігексаметиленгуанідину потребує розробки удосконалених методик стандартизації таких засобів. Наявні методики кількісного визначення не завжди задовільняють потреби аналітичних лабораторій в експрес-аналізі нових антисептиків. Особливу увагу необхідно приділити розробці методик стандартизації антисептичних лікарських засобів з полігексаметиленгуанідином.

Ключові слова: антисептик, полігексаметиленгуанідину фосфат, стандартизація.

ВСТУП. За останні роки в нашій країні відмічається значне зростання захворюваності на інфекційні хвороби серед населення. Це викликано розповсюдженням уроджених та набутих імунodefіцитних станів, пов'язаних з погіршенням екологічної ситуації. А також набуття резистентності у різних груп патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів до найбільш розповсюджених груп антисептиків та антибіотиків [4]. Така ситуація потребує негайного розв'язання шляхом запровадження у медичну та фармацевтичну практику нових ефективних антисептичних засобів та дезінфектантів.

При доборі антисептичного засобу важливо враховувати його протимікробну активність, спроможність патогенних мікроорганізмів виробляти резистентність до того чи іншого антисептика, безпечність для макроорганізму, економічну доцільність використання [2, 4].

Пошук нових сполук з антисептичною дією доцільно проводити серед тих груп хімічних речовин, що мають найбільш широкий спектр протимікробної дії та є найменш шкідливими для макроорганізму.

До таких сполук належать похідні гуанідину. Залишок гуанідину є складовою частиною деяких антибіотиків (стрептоміцин, бластицидин), сульгін тощо [2]. В своєму складі його мають такі розповсюджені безпечні та ефективні ліки, як амбазон (фарингосепт), прогуаніл (бігумаль, палудрін).

Перспективними антисептиками є полімерні похідні алкіленгуанідинів, зокрема солі полігексаметиленгуанідину (ПГМГ). Ці сполуки мають широкий спектр антимікробної активності і, поряд з цим, відносяться до сполук IV класу токсичності та не накопичуються у внутрішніх органах теплокровних тварин та людини. В організмі

теплокровних відбувається повний цикл метаболізму цього полімеру з утворенням залишків сечовини, які виводяться з сечею. Речовина не виявляє ембріотоксичної та мутагенної дії на організм людини [2, 4].

Завдяки своїм унікальним властивостям поліалкіленгуанідини застосовуються у виробництві дезінфекційних та антисептичних засобів нової генерації.

У таблиці 1 наведені найбільш розповсюджені антисептичні препарати, до складу яких входить ПГМГ.

Враховуючи широке застосування похідних полігексаметиленгуанідину, виникає потреба в розробці методів стандартизації та визначення цих сполук як в готових засобах, так і його залишкових кількостей для контролю ефективності при застосуванні.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ. Для стандартизації та визначення похідних ПГМГ доцільно застосовувати інструментальні методи аналізу, такі як ВЕРХ, тонкошарова хроматографія тощо. Однак слід зауважити неможливість застосування газової хроматографії, оскільки полімер не переходить у стан пари у допустимому проміжку температур.

Крім того, в процесі синтезу цих полімерів утворюються молекули з різним ступенем полімеризації, що призведе до "змазування" хроматограм [1].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Пряма спектроскопія у видимій та УФ ділянках спектра показала, що водні розчини солей ПГМГ не мають аналітичного максимуму поглинання в діапазоні 290-800 нм.

Для якісної ідентифікації ефективним є метод ІЧ - спектроскопії, а також деякі хімічні методи [1].

Таблиця 1. Розповсюджені антисептичні препарати у формі розчинів, до складу яких входять похідні полігексаметиленгуанідину

Торгова назва	Виробник	Активні діючі речовини					
		ПГМГ	ГА	АБХ	ІС	ЕС	АПДА
Авансепт	ВАТ "МК ВИТА-ПУЛ", РФ	6%	–	4,5%	–	–	–
Акватон-10	ВАТ НВП "Біоцид", Україна	30%, 50%, 70% *	–	–	–	–	–
Аквін	ІП "Инкраслав", Республіка Беларусь	1%	–	–	–	–	–
Альфадез	ВАТ "Полисепт", РФ	6%	–	15%	10%	–	–
Біопаг-Д	ІЭТП, РФ	20%	–	–	–	–	–
Біор-1	ВАТ "БИОР", РФ	20%	–	–	–	–	–
Гембар	ВАТ НВП "Біоцид", Україна	0,1-25%*	–	–	–	–	–
Дезофран	ВАТ "МАКФЕРОН", РФ	2,5%	–	–	–	–	5%
Демокс	ВАТ "ТД "Креол", РФ	3%	–	0,75%	–	–	–
Демос	ВАТ "НПО Хим-протэкс", РФ	2,5%	–	0,5%	–	–	–
Ніка-дез	ВАТ НПФ "Геникс", РФ	8%	–	10%	–	20%	–
Полисепт	ВАТ "Фарма-Покров", РФ	25%	–	–	–	–	–
Славін	ВП "Инкраслав", Беларусь	4,5%	2,5	–	–	–	–

Примітки: ПГМГ – полігексаметиленгуанідин, ГА – глутаровий альдегід, АБХ – алкілдиметилбензилалконію хлорид, ІС – ізопропіловий спирт, ЕС – етиловий спирт, АПДА – амінопропілдодециламін, * – залежно від марки.

Так, ПГМГ взаємодіє з окисленим натрію нітроприсидом (ДФ Х вид., ст. 894) з утворенням залежно від концентрації речовини або червоно-коричневу опалесценцію, або червоно-коричневий смолоподібний осад, що не розчиняється в кислотах та лугах.

Для кількісного визначення низькомолекулярних алкілгуанідинів використовують методику з 2,4-динітробензойною кислотою та олеумом [5]. Високомолекулярні полімери в таких умовах осмолюються, що призводить до значних похибок.

При спектрофотометричному визначенні полімерних гуанідинів з масою до 5-6 кДа доцільно використовувати барвник сульфонітразо Р, що утворює з полімером комплекс з максимумом світлопоглинання при $\lambda=610$ нм. Важкі полімери утворюють з реагентом осад [2].

Реакцію ПГМГ з сульфонітразо Р проводять при рН= 3,8-4,9 у фталатному буфері без допоміжних фізичних впливів. Продукти реакції фотометрують при зазначеній довжині хвилі відносно розчину реагенту. Вміст ПГМГ в пробі знаходять за калібрувальним графіком. Методом

визначається від 25 до 700 мкг низькомолекулярного полімеру в пробі [6].

Для визначення високомолекулярних полігексаметиленгуанідинів використовують реакцію з еозинатом натрію або калію [2]. Розроблено декілька модифікацій цієї методики. Найбільш поширеною є методика, за якою готують необхідне розведення наважки препарату у воді, додають гліциновий або інший буфер до рН=3,5-4,2 та розчин еозинату натрію або калію. При цьому утворюється комплекс полімеру з барвником з максимумом поглинання при $\lambda=540\pm 2$ нм [3]. Реакції заважають домішки інших водорозчинних полімерів, молекули яких мають позитивно заряджені функціональні групи, або значні гідрофобні ділянки.

Наявність у повторюваних ланках ПГМГ гуанідинового угруповання, що містить дві заміщені та одну протонвану аміногрупу, призводить до того, що хімічні властивості ПГМГ повторюють такі поліамінів та четвертинних амонієвих сполук (ЧАС). Це дає можливість застосовувати для кількісного визначення ПГМГ методи, що використовуються при аналізі ЧАС. Найбільш при-

датним з таких методів є двофазне титрування за Ептоном. Метод базується на властивостях розчинності комплексу ЧАС-індикатор у хлороформі у водно-хлороформній системі. Отриману систему титрують лаурилсульфатом натрію. Відбувається обмін іонами, у якому аніон титранту витісняє (заміщує) аніон індикатора ЧАС-комплексу. Індикатор, що вивільнився, фарбує водну фазу наприкінці титрування [3].

Розроблено також високоспецифічний високочутливий метод кількісного визначення ПГМГ у складних багатокомпонентних системах. Цей метод базується на явищі загашення флуоресценції комплексу етидинія броміду з ДНК в при-

сутності ПГМГ. Однак методика потребує складного апаратного оформлення та специфічних реактивів [7].

ВИСНОВКИ. Таки чином, наявні методики стандартизації неповністю задовольняють зростаючу потребу в точному експрес-визначенні антисептичних препаратів ПГМГ. Особливо гостро постає питання аналізу кількісного вмісту полігексаметиленгуанідину у складних лікарських формах у присутності інших полімерних сполук. Тому необхідне подальше дослідження та розроблення вискоелективних надійних методів стандартизації антисептичних препаратів похідних полігексаметиленгуанідину.

Література

1. Аверко-Антонович І.Ю., Бикмуллин Р.Т. Методы исследования структуры и свойств полимеров. – Казань: КГТУ, 2002. – 604 с.
2. Гембицкий П.А., Винцева И.И., Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидин. – Запорожье: Полиграф, 1998.
3. Крейнгольд С.У., Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов. – М.: МГЦД, 1998. – 153с.
4. Гренкова Т.А., Шереметьева С.В., Круц К.Г. Перспективные комплексные дезинфицирующие средства на основе солей полигуанидина // Поликлиника. – 2005. – №4. – С. 28-30.
5. Кравченя Н.А., Степура И.И., Солодунов А.А.,

Новый способ определения гуанидина и его монозамещенных производных // Хим.-фарм. журнал. – 1993. – Т.27, № 12. – С. 51–52.

6. Малышева Л.Ф., Дедков Ю.М. Фотометрическое определение в воде некоторых фунгицидных веществ с гуанидиновой функцией // Заводская лаборатория. – 1985. – Т.51, №5. – С. 3-4.

7. Матюхина Г.П., Попков В.А., Краснюк И.И., Абрикосова Ю.Е., Тимофеева М.Ю., Задерейко Л.В. Разработка метода количественного определения солей полигексаметиленгуанидина на основе явления «гашения» флуоресценции // Хим.-фарм. журнал. – 2005. – Т. 2005, №1. – С. 48-50.

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА И МЕТОДЫ ИХ СТАНДАРТИЗАЦИИ

Н.Н. Малецкий

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: применение в медицинской и фармацевтической практике новых антисептиков производных полигексаметиленгуанидина требует разработки усовершенствованных методик стандартизации таких средств. Имеющиеся методики количественного определения не всегда удовлетворяют потребности аналитических лабораторий в экспресс-анализе новых антисептиков. Особенное внимание необходимо уделить разработке методик стандартизации антисептических лекарственных средств с полигексаметиленгуанидином.

Ключевые слова: антисептик, полигексаметиленгуанидина фосфат, стандартизация.

ANTISEPTIC DRUGS ON THE BASE OF GUANIDINE DERIVATIVES AND METHODS OF THEIR STANDARDIZATION

M.M. Maletsky

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: use of new antiseptics, derivatives of polyhexamethylenguanidine in medical and pharmaceutical practice requires the development of improved methods of their standardization. Existing methods of quantitative determination do not always satisfy the requirements of analytical laboratories in rapid analysis of new antiseptics. Special attention must be paid to the development of standardization methods of antiseptic drugs with polyhexamethylenguanidine.

Key words: antiseptic, polyhexamethyleneguanidine phosphate, standardization.