

## РАЗРАБОТКА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕТРАДЕЦИЛТРИБУТИЛФОСФОНИЯ БРОМИДА

Воробьева Н.В.<sup>1</sup>, Усманова Р.Р.<sup>1</sup>, Галкина И.В.<sup>2</sup>, Егорова С.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗРФ, Казань, Россия (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49), e-mail: [natvor2@inbox.ru](mailto:natvor2@inbox.ru)

<sup>2</sup>ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия (420008, Казань, ул. Кремлевская, 18)

Разработана методика спектрофотометрического определения биологически активного соединения, обладающего антибактериальным, антимикотическим, антипротозойным действием – тетрадецилтрибутилфосфония бромид (С 14). Содержание С14 определяли методом УФ-спектрофотометрии на регистрирующем спектрофотометре Shimadzu UV-1800. Статистическая обработка результатов определения проводилась по методике, рекомендованной ГФ XI. Рассчитаны метрологические характеристики результатов спектрофотометрического определения тетрадецилтрибутилфосфония бромид. Установлено, что вспомогательные вещества, используемые при изготовлении твердой лекарственной формы тетрадецилтрибутилфосфония бромид (сахар, глюкоза, крахмал) не оказывают мешающее влияние на результаты спектрофотометрического определения действующего вещества.

Ключевые слова: соли четвертичного фосфония, тетрадецилтрибутилфосфония бромид, спектрофотометрический метод.

## DEVELOPMENT OF THE METHOD OF QUANTITATIVE DEFINITION OF TETRADECYLTRIBUTYLPHOSPHONIUM BROMIDE

Vorobjeva N.V.<sup>1</sup>, Usmanova R.R.<sup>1</sup>, Galkina I.V.<sup>2</sup>, Egorova S.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Butlerov str. 49, Kazan, Russia), e-mail: [natvor2@inbox.ru](mailto:natvor2@inbox.ru)

<sup>2</sup>Kazan Federal University, Kazan, Russia (420008, Kremlyovskaya st. 18, Kazan, Russia)

The technique of the quantitative analysis of bioactive substance possessing antibacterial, antimycotic, anti-protozoan action – tetradecyltributylphosphonium bromide (C14) a spectrophotometric method is developed. The quantitative content of the C14 was determined by UF-spectrophotometric method on the registering Shimadzu UV-1800 spectrophotometer. Statistical analysis of results of quantitative determination was carried out by the technique recommended by State Pharmacopoeia XI. Metrological characteristics of results of spectrophotometric quantitative determination tetradecyltributylphosphonium bromide are calculated. It is established that the auxiliary substances used at production of a solid dosage form a tetradecyltributylphosphonium bromide (sugar, glucose, starch) have no impact on results of spectrophotometric assessment of active ingredient.

Key words: tetradecyltributylphosphonium bromide, spectrophotometric method.

Соли четвертичного фосфония являются перспективным классом соединений для создания лекарственных и дезинфицирующих средств [1]. Как известно из литературы, высшие алкильные радикалы, имеющие сродство к биологическим мембранам, обеспечивают высокую биологическую активность малых концентраций четвертичных аммониевых солей [2].

На кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета разработана эффективная методика синтеза биологически активного вещества – трифенилтетрадецилфосфоний бромид (С14) [1]. Изучены антибактериальная и антимикотическая активность С14 и установлено, что синтезированное вещество С14

обладает одновременно высокой бактерицидной и антимикотической активностью в низких концентрациях [3]. Также для С14 на кафедре паразитологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины установлена антипротозойная активность при пероральном приеме у животных и птиц [6]. Поэтому нами, основываясь на вышесказанном, была разработана лекарственная форма С14.

Одним из этапов создания лекарственных препаратов является разработка методов контроля их качества [5]. Наиболее перспективными методами фармацевтического анализа являются физико-химические методы анализа, в том числе спектрофотометрия, обеспечивающие достаточно высокую чувствительность и избирательность определений лекарственных веществ.

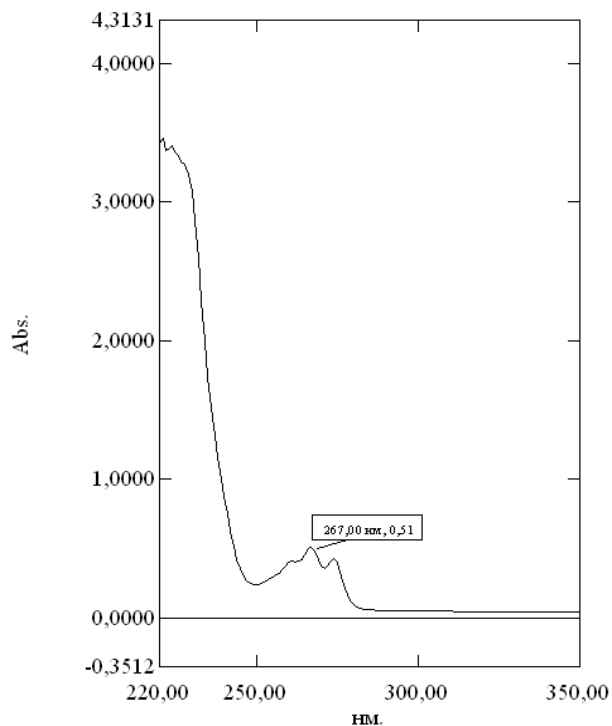
**Целью** данного исследования являлась разработка метода количественного определения тетрадецилтрибутилфосфония бромид (С 14) при использовании спектрофотометрии.

**Объектами исследования** являлись тетрадецилтрибутилфосфония бромид и субстанции вспомогательных веществ, используемые при изготовлении его твердой лекарственной формы (порошка): сахар, крахмал, глюкоза.

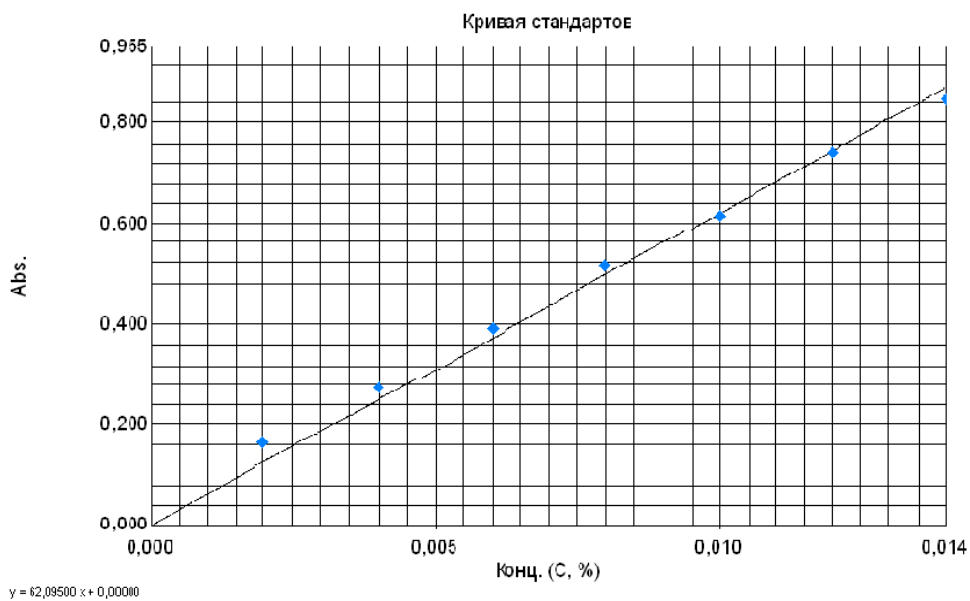
**Методы исследования.** Количественное содержание С14 в субстанции определяли методом УФ-спектрофотометрии на регистрирующем спектрофотометре ShimadzuUV-1800. Статистическая обработка результатов количественного определения проводилась по методике, рекомендованной ГФ XI [4].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Установлено, что максимумы поглощения УФ-спектра 0,008 % раствора тетрадецилтрибутилфосфония бромид находятся в области от 220 до 350 нм с выбранным максимумом 267 нм (рис. 1).

Для разработки методики количественного определения С14 была изучена зависимость между оптической плотностью и концентрацией раствора. Данная зависимость имеет линейный характер (рис. 2), значения оптической плотности укладываются в интервал 0,2–0,8 мг/мл (табл. 1). Коэффициент корреляции при этом составляет 0,99950.



**Рис. 1.** УФ-спектр поглощения раствора тетрадецилтрибутилфосфония бромида



$y = 62,09500 x + 0,00000$   
 Коэффициент корреляции  $r^2 = 0,99950$   
 Стандартная оценка погрешности = 0,02343

**Рис. 2.** Зависимость оптической плотности от концентрации растворов

Определена оптическая плотность растворов С14 с известной концентрацией, приготовленных разведением стандартного раствора А (0,04 %). В таблице 1 представлены

удельные показатели поглощения растворов с известной концентрацией и средний удельный показатель поглощения.

Таблица 1

Оптические плотности, удельные показатели поглощения для различных концентраций тетрадецилтрибутилфосфония бромид

Концентрация растворов, %	Объем стандартного раствора А, мл	Общий объем разведения, мл	Оптическая плотность (среднее)	$E_{1\text{см}}^{1\%}$	$E_{1\text{см}}^{1\%}$ средний
0,002	5	100	0,1629	81,45	64,166
0,004	10	100	0,2717	67,93	
0,006	15	100	0,3924	65,40	
0,008	10	50	0,5128	64,10	
0,010	12,5	50	0,6148	61,48	
0,012	15	50	0,7430	61,92	
0,014	17,5	50	0,8457	60,41	

#### Методика количественного определения

Около 0,08 г С14 (точная навеска) помещают в мерную колбу 200 мл, растворяют в 50 мл дистиллированной воды, доводят объем раствора до метки и перемешивают. Полученный раствор в объеме 10 мл переносят в мерную колбу 50 мл, доводят объем раствора до метки дистиллированной водой и перемешивают (испытуемый раствор). Оптическую плотность испытуемого раствора измеряют на спектрофотометре при длине волны 267 нм, толщина кюветы 10 мм. В качестве раствора сравнения используют дистиллированную воду.

Содержание тетрадецилтрибутилфосфония бромид в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot a_0 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot 200 \cdot 50 \cdot a_1 \cdot 10} = \frac{A_x \cdot a_0 \cdot 100}{A_0 \cdot a_1},$$

где  $A_x$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность РСО;  $a_0$  – навеска стандартного образца, в граммах,  $a_1$  – навеска испытуемого вещества.

В качестве РСО (рабочий стандартный образец) использовали 0,008 % водный свежеприготовленный раствор тетрадецилтрибутилфосфония бромид.

Данным методом проанализировано 6 образцов тетрадецилтрибутилфосфония бромид с различным содержанием действующего вещества. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты количественного определения тетрадецилтрибутилфосфония бромид

Введено, г/мл	Найдено					
	По калибровочному графику		По стандартному образцу		По удельному показателю поглощения	
	г/мл	%	г/мл	%	г/мл	%
0,04029	0,044	109,20	0,0435	107,97	0,0433	107,4708
0,03998	0,043	107,55	0,0427	106,80	0,0425	106,3032
0,08025	0,080	99,68	0,0787	98,07	0,0784	97,6947
0,08035	0,081	100,81	0,0797	99,19	0,0793	98,69322
0,09628	0,095	98,67	0,0933	96,90	0,0929	96,48941
0,09612	0,094	97,79	0,0928	96,55	0,0924	96,12984

Метрологические характеристики методики спектрофотометрического определения тетрадецилтрибутилфосфония бромид представлены в таблицах 3, 4, 5.

Таблица 3

Метрологические характеристики результатов спектрофотометрического определения С14 при расчете по калибровочному графику

Наименование	n	F	P(%)	t(P, f)	x, %	S <sup>2</sup>	S	S <sub>x</sub>	Δx	E%
Показатели	6	5	95	2.57	102,28	23,554	4,8533	1,62	4,16	4,06

Таблица 4

Метрологические характеристики результатов спектрофотометрического определения С14 при расчете по стандартному образцу

Наименование	n	F	P(%)	t(P, f)	x, %	S <sup>2</sup>	S	S <sub>x</sub>	Δx	E%
Показатели	6	5	95	2.57	100,91	26,13	5,11	1,703	4,38	4,34

Таблица 5

Метрологические характеристики результатов спектрофотометрического определения С14 при расчете по удельному показателю поглощения

Наименование	n	F	P(%)	t(P, f)	x, %	S <sup>2</sup>	S	S <sub>x</sub>	Δx	E%
Показатели	6	5	95	2.57	100,46	25,72	5,07	1,69	4,34	4,32

Изучено влияние вспомогательных веществ, широко применяющихся в технологии твердых пероральных лекарственных форм, на результаты спектрофотометрического определения тетрадецилтрибутилфосфония бромид.

На рис. 3 представлен УФ-спектр поглощения состава 1 порошковой смеси тетрадецилтрибутилфосфония бромид (0,5 %) с сахаром (3,2 %) и глюкозой (96,3 %), а на рис. 4 – УФ-спектр состава 2 порошковой смеси С14 (0,5 %) с крахмалом (1,4 %) и глюкозой (98,1 %).

Установлено, что спектры составов 1 и 2 идентичны.

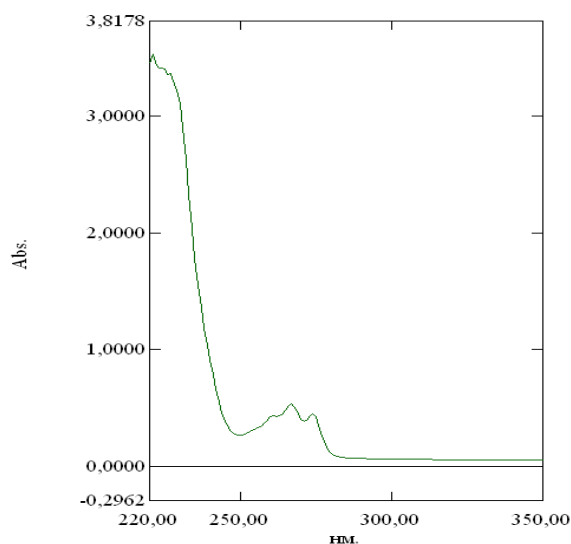


Рис. 3. УФ-спектр поглощения состава 1 – смеси тетрадецилтрибутилфосфония бромид со вспомогательными веществами (сахар, глюкоза)

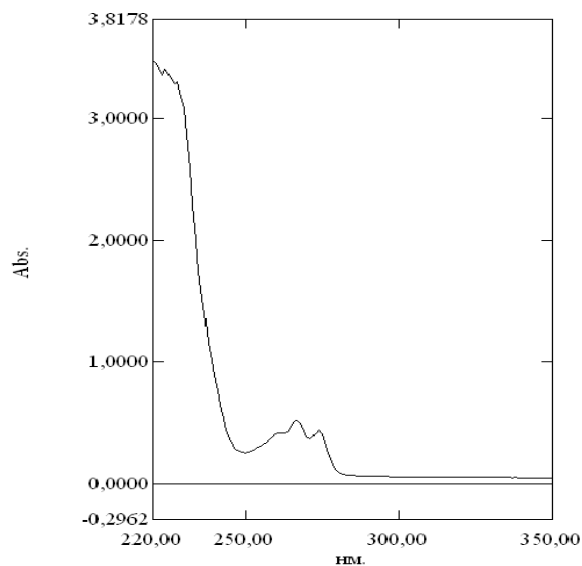


Рис. 4. УФ-спектр поглощения состава 2 – смеси тетрадецилтрибутилфосфония бромид со вспомогательными веществами (крахмал, глюкоза)

На рис. 5 представлены УФ-спектры поглощения состава 1, состава 2 и РСО тетрадецилтрибутилфосфония бромид. Установлено, что спектры состава 1, состава 2 и РСО идентичны, что свидетельствует о возможности использования предложенной методики для анализа С14 в порошковых смесях.

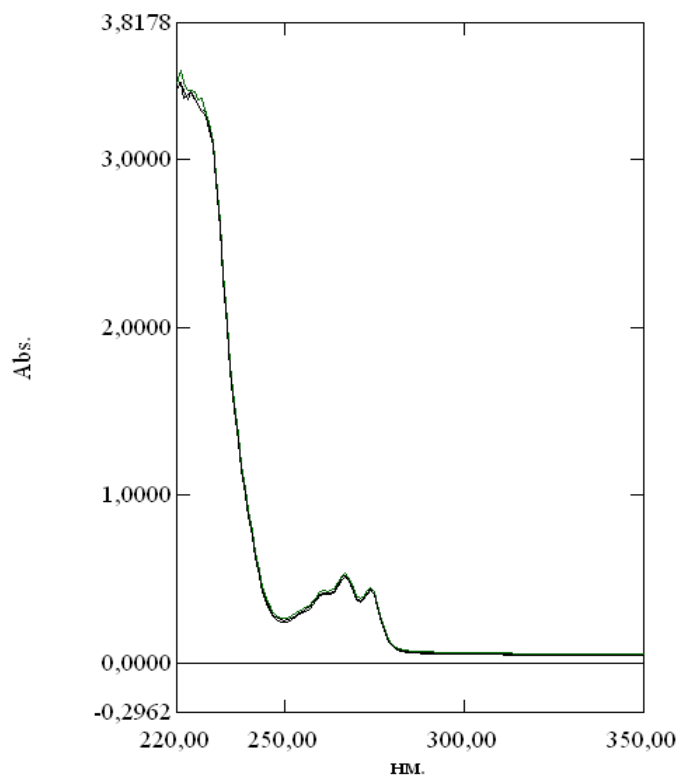


Рис. 5. УФ-спектры поглощения состава 1, состава 2 и РСО тетрадецилтрибутилфосфония бромида

#### **Выводы:**

1. Разработана методика количественного определения тетрадецилтрибутилфосфония бромида (С 14) спектрофотометрическим методом.
2. Добавление вспомогательных веществ (сахар, глюкоза, крахмал) при изготовлении лекарственной формы тетрадецилтрибутилфосфония бромида (С 14) не влияет на результаты количественного определения действующего вещества.

#### **Список литературы**

1. Галкина, И.В. Биологическая активность четвертичных солей фосфония и перспективы их медицинского применения [Текст] / И.В. Галкина, С.Н. Егорова // Медицинский альманах. Раздел «Фармация». – 2009. – № 3(8). – С. 142-145.
2. Галкина, И.В. Взаимодействие солей фосфония с липидными компонентами мембран [Текст] / И.В. Галкина, Н.Б. Мельникова, Е.В. Тудрий, В.И. Галкин, О.Е. Жильцова, О.В. Жукова, С.Н. Егорова // Фармация. – 2009. – №. 4. – С. 35-38.
3. Галкина, И.В. Синтез и перспективы медицинского применения четвертичных солей фосфония и их производных. [Текст] / И.В.Галкина // Всероссийская конф. Фармация и общественное здоровье. – Екатеринбург, 2010. – С. 149-152.

4. Государственная фармакопея 11 изд., вып. 1, 2. – Москва, 1991.
5. Орлова О.В., Сидуллина С.А., Егорова С.Н. Разработка методики контроля качества н-гексадецилтрифенилфосфония бромида (С16), обладающего антибактериальным и фунгицидным действием // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5 (часть 1). – С. 115-119.
- URL: [www.rae.ru/fs/?section=content&op=show\\_article&article\\_](http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_) (дата обращения: 11.01.2014).
6. Пат. 2473334 Российская Федерация, МПК А61К31/04.А61К 31/66.. А61Р 33/02. Антиэймериозная фармацевтическая композиция на основе соли четвертичного фосфония и замещенного динитробензофуросана [Текст] / Галкина И.В., Егорова С.Н., Юсупова Л.М., Тудрий Е.В., Бахтиярова Ю.В., Воробьева Н.В., Лутфуллина Н.А., Идрисов А.М., Гиззатулин Р.Р., Кириллова К.С., Шабалина Е.В., Галкин В.И., Залялов И.Н., Лутфуллин М.Х; заявитель и патентообладатель Казанский (Приволжский) федеральный университет (RU), Казанский государственный медицинский университет (RU). - № 2010145968; заявл. 10.11.2010; опубл. 27.01.2013, Бюл. № 3. – 11 с.

**Рецензенты:**

- Гармонов С.Ю., д.х.н., профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества Казанского национального исследовательского технологического университета, г. Казань;
- Камаева С.С., д.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии Казанского государственного медицинского университета, г. Казань.