

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармацевтичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ПІДБІР МЕТОДИК АНАЛІЗУ ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ХЛОРИДУ
В ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБАХ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи 226Фм19 (5,5з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Лілія КУЗНЕЦОВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент Наталія КОБЗАР

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакогнозії та нутриціології, д.фарм.н., професор
Вікторія КУЗНЕЦОВА

АНОТАЦІЯ

У роботі досліджено методики визначення цетилпіридинію хлориду в складі фармацевтичних і косметичних засобів. Проведено порівняльний аналіз методів ультрафіолетової спектрофотометрії та рідинної хроматографії з оберненою фазою, оцінено їхні валідаційні характеристики, точність, специфічність, економічність та екологічність.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел та додатків, викладена на 41 сторінці, включає 3 таблиці, 7 рисунків, 3 схеми та 59 джерел літератури.

Ключові слова: цетилпіридинію хлорид, спектрофотометрія, рідинна хроматографія, фармацевтичний аналіз, валідація.

ANNOTATION

The study investigates methods for determining cetylpyridinium chloride in pharmaceutical and cosmetic products. A comparative analysis of ultraviolet spectrophotometry and reversed-phase liquid chromatography methods was conducted, evaluating their validation characteristics, accuracy, specificity, cost-efficiency, and environmental impact.

The qualification work comprises an introduction, a literature review, an experimental section, general conclusions, a list of references, and appendices. It spans 41 pages and includes 3 tables, 7 figures, 3 diagrams and 59 references.

Keywords: cetylpyridinium chloride, spectrophotometry, liquid chromatography, pharmaceutical analysis, validation.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ I. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ХЛОРИДУ	7
1.1. Фармакологічна характеристика цетилпіридинію хлориду	7
1.2. Асортимент лікарських засобів цетилпіридинію хлориду	8
1.3. Асортимент косметичних засобів з цетилпіридинію хлоридом	11
1.4. Механізм дії цетилпіридинію хлориду	16
Висновки до розділу I	20
РОЗДІЛ II. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ХЛОРИДУ	22
2.1. Фізичні, фізико-хімічні властивості цетилпіридинію хлориду	22
2.2. Методи ідентифікації цетилпіридинію хлориду	23
2.3. Методи кількісного визначення цетилпіридинію хлориду	25
Висновки до розділу II	29
РОЗДІЛ III. ПОРІВНЯННЯ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ХЛОРИДУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ТОЧНОСТІ, СПЕЦИФІЧНОСТІ, ЕКОНОМІЧНОСТІ ТА ЕКОЛОГІЧНОСТІ	30
3.1. Методики проведення визначення цетилпіридинію хлориду	31
3.1.1. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні	31
3.1.1.1. Приготування розчинів	31
3.1.1.2. Аналіз отриманих результатів спектрофотометричного визначення цетилпіридинію хлориду в косметичній та фармацевтичній продукції	32
3.1.2. Рідинна хроматографія	33
3.1.2.1. Обладнання та реактиви	33
3.1.2.2. Аналіз отриманих результатів методики хроматографічного визначення цетилпіридинію хлориду	34
3.2. Розрахунок вартості проведення контролю якості препаратів цетилпіридинію хлориду за розглянутими методиками	35
3.3. Визначення екологічності запропонованих методик	36
Висновки до розділу III	40
ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	42

ВСТУП

Актуальність теми. Цетилпіридинію хлорид є одним із найбільш досліджуваних антисептичних засобів завдяки його унікальним властивостям, таким як широкий спектр антимікробної активності, фунгістатична та противірусна дія. Його ефективність пояснюється катіонною природою молекули, яка забезпечує здатність взаємодіяти з клітинними мембранами бактерій, спричиняючи їхню руйнацію. Це зумовлює його широке застосування у складі лікарських препаратів, косметичних засобів, дезінфікуючих рідин та засобів для догляду за ротовою порожниною.

Проте, постійний розвиток галузі фармацевтичної аналітики потребує вдосконалення методів контролю якості препаратів, що містять цетилпіридинію хлорид. Це зумовлено зростанням вимог до точності та відтворюваності результатів аналізу, а також необхідністю враховувати економічність і екологічність аналітичних методик у контексті принципів «зеленої хімії». Сучасні методики, такі як абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні та рідинна хроматографія, демонструють високий потенціал для визначення цетилпіридинію хлориду, проте їхня порівняльна ефективність у різних умовах залишається недостатньо вивченою.

Тому, подальші вивчення властивостей цетилпіридинію хлориду та методів аналізу продовжують залишатися актуальними завданням для забезпечення високих стандартів якості фармацевтичних препаратів і косметичних засобів.

Мета дослідження. Метою роботи є обґрунтування вибору оптимальних методик визначення цетилпіридинію хлориду у складі фармацевтичної та косметичних препаратів, з урахуванням їхніх валідаційних характеристик, економічності та екологічності, а також розробка рекомендацій для їх впровадження в фармацевтичну практику.

Завдання дослідження.

- Провести аналіз фармакологічних, фізико-хімічних властивостей і застосування цетилпіридинію хлориду.

- Дослідити сучасні методики кількісного визначення цетилпіридинію хлориду та оцінити їхні валідаційні характеристики.
- Порівняти методики абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовому діапазоні та рідинної хроматографії за показниками точності, специфічності, економічності та екологічності.
- Розрахувати вартість проведення контролю якості препаратів за кожною методикою та оцінити їхній вплив на навколишнє середовище.
- Надати рекомендації щодо вибору методик аналізу залежно від умов лабораторії, особливостей досліджуваної продукції та вимог до контролю якості.

Об'єкт дослідження. Цетилпіридинію хлорид як активний компонент у складі лікарських, косметичних та дезінфікуючих засобів.

Предмет дослідження. Методики аналізу цетилпіридинію хлориду, їхні валідаційні характеристики, економічна доступність і екологічність.

Методи дослідження. Для досягнення мети роботи застосовано сучасні методики аналізу: абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні після міцелярно-екстракційного концентрування та реакції з Тритоном X-114 та метод рідинної хроматографії з оберненою фазою, а також методологія оцінки екологічності AGREE. У процесі роботи проведено статистичний аналіз отриманих даних, оцінено точність, специфічність, відтворюваність та екологічний вплив кожної методики.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати можуть бути використані для вдосконалення процесів контролю якості фармацевтичної та косметичної продукції з цетилпіридинію хлоридом. Запропоновані методики дозволяють оптимізувати аналітичний процес, враховуючи сучасні вимоги до економічності та екологічності. Рекомендації щодо вибору методик аналізу можуть бути впроваджені у виробничих лабораторіях, що сприятиме забезпеченню високих стандартів якості продукції.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати кваліфікаційної роботи були представлені на Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (25 вересня 2024 р., м. Харків) та на

V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (10-11 грудня 2024 рік, м. Харків). Результати конференції висвітлені в тезах-доповідях:

1. Кузнецова Л., Бевз О., Кобзар Н. Сучасні методи контролю якості цетилпіридинію хлориду в фармацевтичних та косметичних засобах. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнародної Internet-конференції (25 вересня 2024 р., м. Харків). Х. :НФаУ, 2024. С. 91.

2. Кузнецова Л.Є., Бевз О.В., Кобзар Н.П. Аналіз сучасних методик визначення цетилпіридинію хлориду та обґрунтування їх оптимального вибору. *Youth Pharmacy Science*: матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (10-11 грудня 2024 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. С. 84

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел та додатків, викладена на 41 сторінці, включає 3 таблиці, 7 рисунків, 3 схеми та 59 джерел літератури.

РОЗДІЛ І

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ХЛОРИДУ

1.1. Фармакологічна характеристика цетилпіридинію хлориду

Цетилпіридинію хлорид (1-гексадецилпіридиній хлорид) – катіонний дезінфікуючий засіб групи четвертинних солей амонію. Завдяки наявності позитивного заряду він може легко зв'язуватися з негативною клітинною мембраною мікробів і руйнувати цілісність клітини, викликаючи витік клітинних компонентів. Цей механізм дії підтверджує антимікробну дію цетилпіридинію хлориду широкого спектру дії - він активний щодо грампозитивних бактерій і менш активний щодо грамнегативних бактерій.

Четвертинні амонійні солі використовуються з 1930-х років і широко використовуються для дезінфекції шкіри, слизових оболонок, очищення твердих поверхонь, дезодорації та у складі косметичних засобів сьогодні [1].

Антимікробна активність цетилпіридинію хлориду була вперше описана в серії досліджень лабораторій *Wm. S. Merrell Company* в Цинциннаті, штат Огайо, в 1939 році [2]. Нууск С. Л. був першим, хто продемонстрував бактеріостатичну або бактерицидну дію цетилпіридинію хлориду на бактерії в ротовій порожнині, вимірявши падіння рН у слині після жування підсолодженої гумки [3]. У сучасній клінічній стоматологічній практиці цетилпіридинію хлорид в основному використовується як антимікробний інгредієнт у безрецептурних косметичних засобах, таких як рідини для полоскання рота та засоби для чищення зубів, які продаються для зменшення накопичення нальоту та запалення ясен [4]. Крім того, в останні роки було запропоновано поєднання цетилпіридинію хлориду з іншими антисептиками, такими як хлоргексидин, або суміші кількох четвертинних амонійних сполук з різною довжиною бічного ланцюга для потенційного підвищення антимікробної активності при застосуванні в рідинах для полоскання рота [5].

Антимікробна активність цетилпіридинію зумовлена взаємодією основних іонів даної речовини з кислотними молекулами на бактеріях, що згодом пригнічує бактеріальний метаболізм шляхом утворення слабких іонних сполук, які перешкоджають диханню бактерій. За даними підкомітету з питань зубного нальоту Управління з контролю за продуктами й ліками (FDA), цетилпіридинію хлорид визнано безпечним і ефективним протимікробним засобом для лікування гінгівіту, викликаного нальотом. Дослідження в області бактеріології порожнини рота показали, що 0,05-0,5% цетилпіридинію хлорид, який міститься в рідинах для полоскання рота, зменшує або пригнічує бактеріальний гінгівіт, біоплівки та утворення зубного нальоту [6].

1.2. Асортимент лікарських засобів цетилпіридинію хлориду

Таким чином, цетилпіридинію хлорид має відмінну антисептичну, бактерицидну активність, а також характеризується протигрибковими властивостями, тому широко використовується як антисептик або дезінфікуючий засіб у різних формах, таких як рідина для полоскання рота, льодяники, таблетки, а також розчин для чищення харчових продуктів [7].

На фармацевтичному ринку України зареєстровані комбіновані лікарські засоби з цетилпіридинію хлоридом у формі – льодяники, спрей для ротової порожнини, крем (табл.1.1) [8].

Таблиця 1.1

Лікарські засоби з цетилпіридинію хлоридом

Назва лікарського засобу, форма випуску	Склад діючих речовин	Виробник
1	2	3
Септолете® Тотал Евкаліпт, льодяники	3 мг бензидаміну гідрохлориду, 1 мг цетилпіридинію хлориду	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
Септолете® Тотал лимон та мед, льодяники		
Септолете® Тотал лимон та бузина, льодяники		
Септолете® Тотал спрей для ротової порожнини	1,5 мг бензидаміну гідрохлориду, 5 мг цетилпіридинію хлориду	
Дурофлам, льодяники зі смаком меду та лимону	3 мг бензидаміну гідрохлорид, 1,33 мг цетилпіридинію хлорид	Мапекс Консьюмер Хелскер Прайвіт Лімітед, Індія
Лісобакт Дуо® льодяники пресовані	20 мг лізоциму гідрохлориду, 1,5 мг цетилпіридинію хлориду	Босналек д.д., Боснія і Герцеговина
Лісобакт Компліт Спрей спрей оромукозний	20 мг лізоциму гідрохлориду, 1,5 мг цетилпіридинію хлориду, 0,5 мг лідокаїну гідрохлориду	
Лісобакт Дуо® Спрей з ароматом м'яти перцевої спрей оромукозний	20 мг лізоциму гідрохлориду, 1,5 мг цетилпіридинію хлориду	
Зіпелор® Плюс спрей оромукозний,	1,5 мг бензидаміну гідрохлорид, 5 мг цетилпіридинію хлорид	АТ "Фармак", Україна

Продовж. табл.1.1.

1	2	3
Бетаметазон-Дарниця крем	1,22 мг бетаметазону валерату, 4 мг цетилпіридинію хлориду	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна

Льодяники, до складу яких входить цетилпіридинію хлорид в комбінації з бензидаміну гідрохлоридом застосовують для лікування інфекцій горла та ротової порожнини при таких захворюваннях як фарингіти, ларингіти, гінгівіти. Дана комбінація проявляє болезаспокійливу, протизапальну і антисептичну дії [9-12].

Цетилпіридинію хлорид у поєднанні з лізоциму гідрохлоридом призначають як додаткове місцеве лікування помірного запалення горла без гарячки, а також як додаткова місцева терапія захворювань слизової оболонки ротової порожнини (стоматити - у тому числі афтозні, гінгівіти) та горла (ларингіти, фарингіти). Також можливе використання у перед- і післяопераційному періоді при тонзилектомії, хірургії гортані, пошкодженнях або абсцесах і після видалення зубів [13].

Цетилпіридинію хлорид чинить бактеріостатичну та фунгістатичну дію, внаслідок чого у поєднання з бетаметазоном валератом лікарський засіб крем запобігає розвитку вторинної інфекції і використовується для зменшення запальних проявів дерматозів, чутливих до глюкокортикостероїдної терапії, таких як: екзема (атопічна, нумулярна), нейродерміт, дерматити (контактний, сонячний, себореїний, ексфолюативний, радіаційний, інтертригінозний, стаз-дерматит), псоріаз (окрім поширеного псоріазу), аногенітальний та старечий свербіж [14].

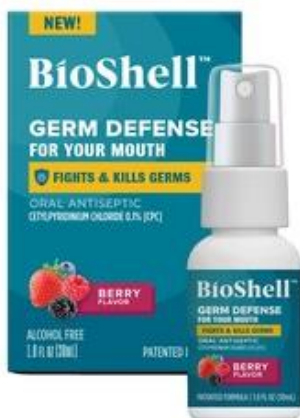
1.3. Асортимент косметичних засобів з цетилпіридинію хлоридом

Цетилпіридинію хлориду використовувався як потужний антимікробний засіб і часто використовувався в різних засобах [15]:

- *Ополіскувачі ротової порожнини*

Цетилпіридинію хлорид широко використовується в рідинах для полоскання рота окремо або в комбінації з іншими активними інгредієнтами як антимікробні, проти зубного нальоту, проти гінгівіту, проти кровотечі та дезодоруючі. Ефективний діапазон концентрації цетилпіридинію хлориду в рідині для полоскання рота становить від 0,05% до 0,1%. Зазвичай використовувана концентрація в наявних на ринку рідин для полоскання рота, становить 0,07% цетилпіридинію хлориду. Тому що згідно з багатьма дослідженнями саме ця концентрація є високоприйнятною мінімальною інгібіторною [16].

На українському ринку представлені ополіскувачі для рота з цетилпіридинію хлоридом, такі як Colgate Total Advanced Pro-Shield Mouthwash, Crest 3D White Luxe Mouthwash, Parodontax Daily Mouthwash та ін., завдяки антимікробній дії він допомагає підтримувати здоров'я ясен.



Розчин “BioShell” містить 0,1% цетилпіридинію хлориду та призначається як перша допомога для запобігання інфікування при незначних подразненнях порожнини рота [17].

Оральний розчин «Actisept» містить крім цетилпіридинію хлориду ще бензокаїн і ментол та застосовується для тимчасового полегшення періодичного незначного болю в горлі та сухості, першіння в горлі, а також для полегшення болю, пов'язаного з



афтами, незначним подразненням або пошкодженням порожнини рота та ясен, незначними стоматологічними процедурами, незначними подразненнями, спричиненими зубними протезами чи ортодонтичними пристроями [18].



Vitis - ополіскувач для ротової порожнини містить ксиліт з цетилпіридинію хлоридом 0,07% і має антибактеріальну та протизапальну дію, та використовується для очищення [19].

Склад:

вода, гліцерин, пропіленгліколь, ксиліт, полоксамер 407, метилпарабен, цетилпіридиній хлорид, пропілпарабен, ментон гліцерину ацетат, натрію сахарин, ароматизатор .

Науковцями запропонований косметологічний засіб – ополіскувач для порожнини рота з цетилпіридинію хлоридом, який має протимікробну дію та проявляє протигрибкову активність. Допоміжні компоненти: вода очищена, гліцерин, натрій карбоксиметилцелюлоза, коригуючі компоненти смаку (сахарин та ефірна олія м'яти). Даний ополіскувач проявляє ефективний пролонгований вплив на патогенну мікрофлору, попереджує розвиток карієсу зубів, гінгівіту, пародонтозу, галітозу, та очисну гігієнічну функцію [20].

- Гель для ясен

Гель для ясен Baby Protect Classic при прорізуванні зубів призначається для дітей від чотирьох місяців та використовується при болю в яснах, при запальних процесах під час прорізування перших зубів [21].



Baby Protect Classic

Склад:

екстракт череди, екстракт фенхелю, цетилпіридинію хлорид, прокаїну гідрохлорид, сорбітол, ПЕГ-400, карбопол, триетаноламін (NaOH), ацесульфам, сукралоза, ментол, ароматизатор, допоміжні речовини.

-Зубні пасти

У складі зубних паст цетилпіридинію хлориду забезпечує різноманітні дії, тобто може утворювати піну як миючий засіб, забезпечуючи при цьому антимікробну дію. У порівнянні з зубною пастою, що містить фтор, вона може зменшити наліт і гінгівіт на тривалий період до 12 днів з мінімальними побічними ефектами. Формула зубної пасти зазвичай містить аніонну поверхнево-активну речовину та підсолоджувач. При розробці зубних паст з цетилпіридинію хлоридом, важливо враховувати можливу взаємодію цетилпіридинію з негативно зарядженими поверхнево-активними речовинами. Оскільки цетилпіридинію хлорид є позитивно зарядженим компонентом, основним механізмом його дії проти нальоту є зв'язування з негативно зарядженими поверхнями зубів. Можлива взаємодія з аніонною поверхнево-активною речовиною призведе до зниження активності проти зубного нальоту, таким чином, не відповідає вимогам зубної пасти [22].

Цетилпіридинію хлорид входить до складу зубних паст (Colgate Total, Crest Pro-Health, Sensodyne Pronamel, Oral-B Pro-Expert та ін.) та використовується для боротьби з бактеріями, які викликають утворення зубного нальоту, карієсу та неприємного запаху.



- Букальні таблетки

Мукоадгезивні пластирі або таблетки призначені для повного лікування бактерій порожнини рота, що спричиняють гінгівіт і герпетичні ураження, забезпечуючи тривале та тривале вивільнення цетилпіридинію хлориду протягом тривалого періоду для встановлення тісного та ефективного контакту діючої речовини із забрудненою слизовою оболонкою порожнини рота, з патогенами [23].

- Дезінфікуючий засіб для рук

Важливість дезінфікуючого засобу для рук зростає з кожним днем. Розробка дезінфікуючого засобу на спиртовій або безалкогольній основі шляхом додавання цетилпіридинію хлориду як антимікробного агента є корисною для подолання короткочасної дії спирту через його швидке випаровування. Як обговорювалося раніше, цетилпіридинію хлорид має антимікробну дію широкого спектру та ефективний для приготування дезінфікуючих рідин завдяки своїй широкій розчинності у воді та органічних розчинниках [24].

- Рідина для дезінфекції

Завдяки широкому спектру антимікробної дії, а також дешевій і доступній ціні цетилпіридинію хлорид може використовуватися для дезінфекції поверхонь інвентарю, обладнання, яке використовується для виробництва фармацевтичних препаратів, так і в стоматології та хірургії. Дезінфікуюча властивість цетилпіридинію хлориду спостерігається в діапазоні концентрацій 0,5-1% [25].

- Засіб для очищення харчових продуктів

Цетилпіридинію хлорид є затвердженим антимікробним засобом для очищення поверхні харчових продуктів, таких як овочі, фрукти та м'ясо, наприклад, яловичина та курка, що забезпечує тривале зберігання без зміни їх текстури, кольору та запаху. Діапазон ефективної концентрації становить від 0,5% до 1%. Під час споживання харчових продуктів кінцевим споживачем слід враховувати наявність залишкових кількостей цетилпіридинію хлориду на поверхнях [26].

- *Дезодоранти та антиперспіранти*

Дезодоруюча та антиперспірантна активність цетилпіридинію хлориду, пригнічуючи ріст бактерій, які викликають неприємний запах поту, цетилпіридиній відіграє важливу роль в складі антиперспірантів і дезодорантів [27].



- *Засоби для обличчя та шкіри*

Цетилпіридинію хлорид запобігає розмноженню бактерій і допомагає прискорити загоєння невеликих ран, подряпин та опіків і тому входить до складу різних антисептичних спреїв і кремів для шкіри. Цетилпіридинію хлорид використовується в засобах для обличчя, таких як лосьйони або очищаючі засоби, для боротьби з бактеріями, які можуть сприяти розвитку акне або запалень.

Зволожуючий крем для обличчя Sesderma Azelac Moisturizing Facial Cream застосовується для щоденного догляду за чутливою шкірою схильної до почервоніння (всі форми акне, купероз, розацеа, мелазма, пігментні плями) [28].

Sesderma Azelac Moisturizing Facial Cream



Активні компоненти:

азелогліцин 10%, екстракт розторопші, ліпосомальна азелаїнова кислота, ліпосомальна нікотинова кислота, пантенол, гіалуронова кислота, транексамова кислота, цетилпіридинію хлорид, фітосфінгозинові ліпосоми.

Спрей для догляду за тілом «Welly Body Acne Spray» призначений для боротьби з акне та освітлення шкіри [29].



Welly Body Acne Spray

Склад:

Саліцилова кислота, вода, гексиленгліколь, полісорбат 20, гліцерин, PEG-6 каприлові/капринові гліцериди, феноксіетанол, лимонна кислота, тетранатрій ЕДТА, цетримоній хлорид, цетилпіридиній хлорид, ніацинамід

Заспокійливий тонік для обличчя Simple Kind to Skin Soothing Facial Toner підтримує чистоту шкіри (усуває залишки забруднень і декоративної косметики), зволожує, заспокоює і тонізує її [30].



Simple Kind to Skin Soothing Facial Toner

Склад:

вода, гідрогенізований гідролізат крохмалю, натрій PCA, алантоїн, феноксіетанол, динатрій EDTA, пропіленгліколь, цетилпіридинію хлорид, ніацинамід, вода листя гамамелісу віргінського, пантенол, децилглюкозид.

1.4 Механізм дії цетилпіридинію хлориду

Бактеріальна мембрана несе природний негативний заряд завдяки своєму складу ліпотьохевої кислоти (LTA; грампозитивний) або ліпополісахаридів (LPS; грамнегативний), відповідно, і фосфоліпідів самої ліпідної двошарової мембрани, нейтралізованих протиіонами, такими як Mg^{2+} і Ca^{2+} . Це створює можливу точку взаємодії позитивно заряджених четвертинних амонієвих сполук з бактеріями шляхом початкової заміни цих іонів — у випадку цетилпіридинію хлориду — на позитивно заряджений іон піридину. Гексадекановий хвіст інтегрується в ліпідну мембрану та дезорганізує її.

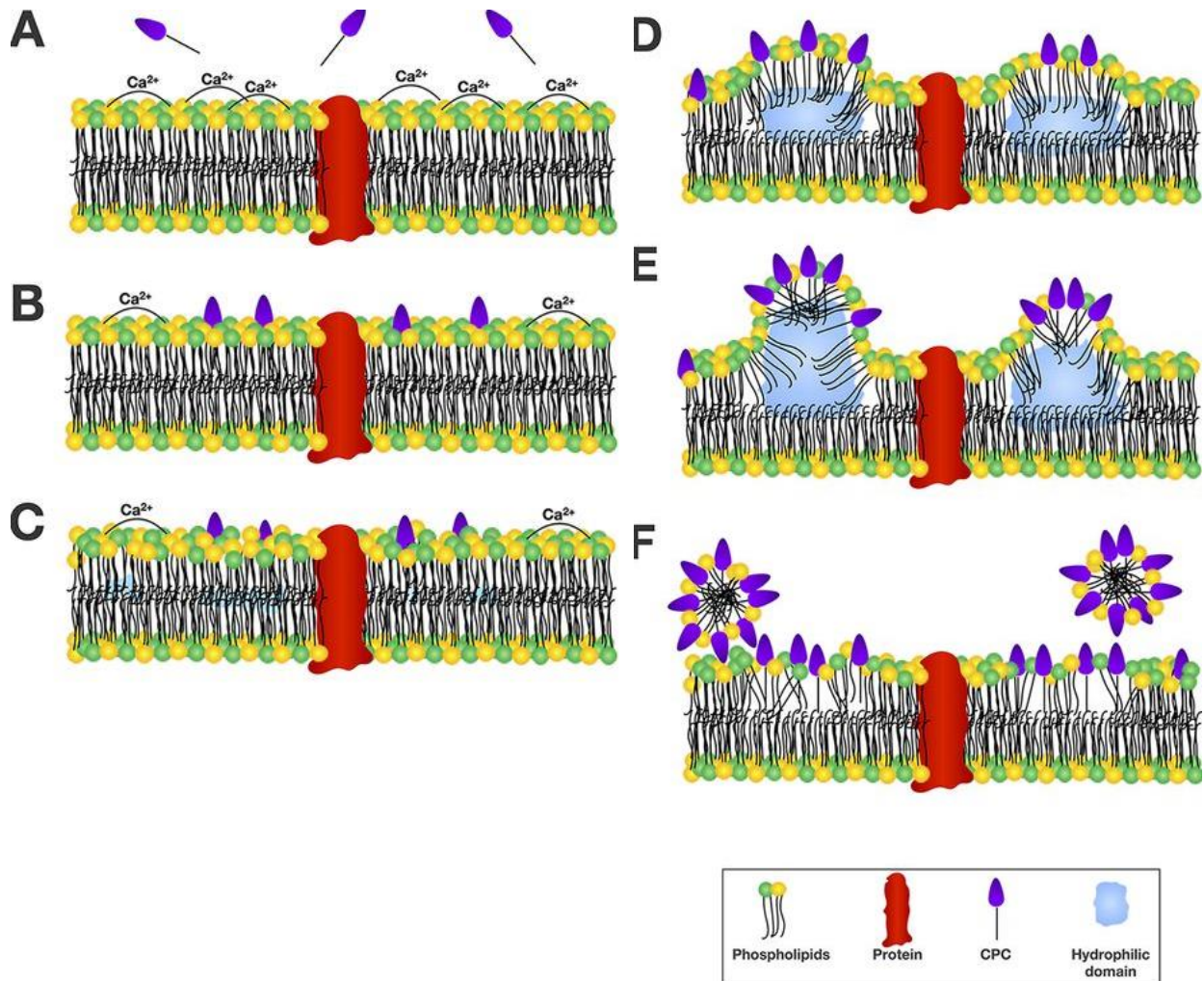


Рис. 1.1. Механізм дії цетилпіридинію хлориду на мембрани бактерій [31].

(A) Бактеріальна цитоплазматична мембрана, що складається з білків, вбудованих у фосфоліпідний подвійний шар, несе негативний заряд, нейтралізований Ca^{2+} . Це гідрофобне середовище є життєво важливим для безперешкодного функціонування білка.

(B) Цетилпіридинію хлорид замінює іони Ca^{2+} своїм піридином і інтегрує свій гексадекановий хвіст у фосфоліпідний подвійний шар.

(C) Мембрана починає руйнуватися, і розвиваються гідрофільні домени.

(D, E) Зниження текучості мембрани викликає зростання гідрофільних вакансій і порушення функції білка.

(F) Нарешті, цетилпіридинію хлорид індукує лізис клітин і солюбілізацію фосфоліпідного бішару та білків у цетилпіридинію хлорид -фосфоліпідних міцелах.

У низьких концентраціях цетилпіридинію хлорид впливає на клітину, перешкоджаючи її осморегуляції та її гомеостазу, вимірювано підтвердженням

витоком K^+ і пентози в *Saccharomyces cerevisiae*, що може ініціювати аутоліз шляхом активації внутрішньоклітинних латентних рибонуклеаз.

У високих концентраціях цетилпіридинію хлорид призводить до дезінтеграції мембран з подальшим витоком цитоплазматичного вмісту. Наслідками є пошкодження білків і нуклеїнових кислот, а також лізис клітинної стінки автолітичними ферментами [32].

Цетилпіридинію хлорид має біоцидну дію проти широкого спектру бактерій, включаючи *Staphylococcus aureus* [33].

Також передбачається, що цетилпіридинію хлорид має пряму дію проти ліпідних двохшарових мембран, зокрема цитоплазматичної мембрани, що призводить до витоку цитоплазматичного вмісту та лізису мікробної клітини. Цей механізм забезпечує широкий, але різноманітний спектр активності серед різних типів мікроорганізмів з бактеріями, грибами та оболонковими вірусами, такими як ВІЛ. Було виявлено, що цетилпіридинію хлорид активний проти чутливих і резистентних до озельтамівіру штамів грипу. Цетилпіридинію хлорид швидко руйнував частинки вірусу грипу протягом декількох хвилин після впливу, аналогічно впливу цетилпіридинію хлориду на інші патогени. Резистентність вірусу не спостерігалася після тривалого впливу протягом кількох пасажів *in vitro*, що відповідає фізико-хімічному механізму дії цетилпіридинію хлориду. Це дослідження показало, що цетилпіридинію хлорид може безпосередньо порушувати мембрани та згодом пригнічувати інфекцію патогенних вірусів грипу [34].

Багаторічні дослідження доводять, що цетилпіридинію хлорид пригнічує функцію імунних тучних клітин, перешкоджаючи мобілізації кальцію. Цетилпіридиній пригнічує дегрануляцію функції тучних клітин залежно від дози антигену та в нецитотоксичних дозах приблизно в 1000 разів нижчих, ніж концентрації в споживчих продуктах. Цетилпіридиній порушує фосфатидилінозитол 4,5-бісфосфат, сигнальний ліпід, який має важливе значення для надходження Ca^{2+} , що керується накопичувачами (SOCE), який опосередковує дегрануляцію. Результати дослідження показують, що

цетилпіридиній пригнічує антиген-стимульований SOCE: цетилпіридиній обмежує відтік Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулуму, зменшує поглинання Ca^{2+} мітохондріями та пригнічує потік Ca^{2+} через канали плазматичної мембрани. У той час як пригнічення функції Ca^{2+} каналів може бути викликане зміною потенціалу плазматичної мембрани (PMP) і цитозольного pH, цетилпіридиній не впливає на PMP або pH. Відомо, що інгібування SOCE пригнічує полімеризацію мікротрубочок, і цетилпіридиній дійсно залежно від дози припиняє утворення доріжок мікротрубочок. Дані *in vitro* показують, що інгібування цетилпіридинію мікротрубочок не є результатом прямої взаємодії цетилпіридинію з тубуліном. Таким чином, цетилпіридиній є сигнальним токсикантом, який спрямований на мобілізацію Ca^{2+} [35].

Деякі звіти показують, що цетилпіридинію хлорид також може модулювати сигнальні шляхи господаря, а саме сигналізацію NF- κ B. Оскільки інфекція вірусу простого герпесу (HSV) модулюється NF- κ B, було здійснено дослідження, чи має цетилпіридиній протівірусну дію проти HSV. Було виявлено, що короткий 10-хвилинний вплив цетилпіридинію, доданого після проникнення HSV у клітини, значно обмежує реплікацію вірусу в обох типах клітин, погіршуючи експресію вірусного гена. Результати свідчать про те, що цетилпіридиній блокує реплікацію HSV, перешкоджаючи транслокації NF- κ B в ядро інфікованих HSV клітин. Таким чином, препарати, що містять цетилпіридиній, можуть допомогти обмежити реплікацію HSV в інфікованих тканинах і, як наслідок, зменшити виділення вірусу (схема 1.2) [36].

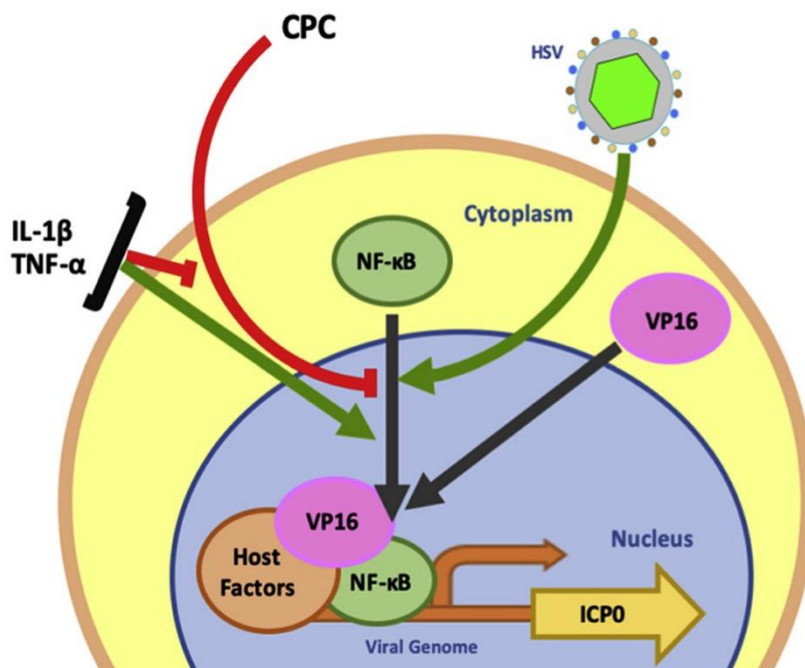


Схема 1.1 Цетилпіридинію хлорид блокує реплікацію вірусу простого герпесу у фібробластах ясен

Висновки до розділу I

1. Цетилпіридинію хлорид – катіонний антисептик із групи четвертинних амонійних солей, що проявляє широкий спектр антимікробної активності, особливо щодо грампозитивних бактерій. Основний механізм дії полягає у взаємодії з клітинними мембранами бактерій, що призводить до їх дестабілізації, порушення осморегуляції та, зрештою, до загибелі мікроорганізмів. Цей препарат також продемонстрував фунгістатичну дію та активність проти оболонкових вірусів.

2. Цетилпіридинію хлорид є основним інгредієнтом багатьох лікарських засобів, таких як льодяники, спреї, креми, ополіскувачі для рота. Комбіновані форми з іншими діючими речовинами, наприклад, бензидаміном або лізоцимом, підсилюють його протизапальні та антисептичні властивості, що робить його ефективним для лікування стоматологічних, дерматологічних та отоларингологічних захворювань.

3. Цетилпіридинію хлорид активно використовується у складі засобів гігієни (ополіскувачі рота, зубні пасти, дезодоранти) та дезінфікуючих розчинів. Завдяки своїм антисептичним властивостям, він забезпечує ефективну

профілактику бактеріальних та грибкових інфекцій, а також має тривалий захисний ефект, зокрема у засобах для обличчя, шкіри та волосся.

4. Доведено, що цетилпіридинію хлорид діє шляхом порушення функцій мембран бактерій, лізису клітин та інгібування вірусної реплікації. Він також модулює імунні та сигнальні шляхи, наприклад, блокує NF-κB, що сприяє протизапальним та противірусним ефектам. Це відкриває перспективи для його застосування в терапії інфекційних захворювань, спричинених резистентними до стандартної терапії штамами.

РОЗДІЛ II

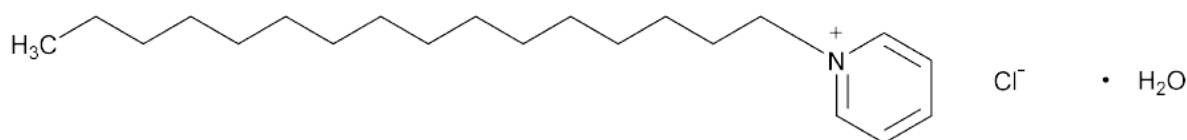
ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ АНАЛІЗУ ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ХЛОРИДУ

2.1. Фізичні, фізико-хімічні властивості цетилпіридинію хлориду

Цетилпіридинію хлорид

Cetylpyridinium Chloride

Цетилпіридинію хлорид є амфіфільною поверхнево-активною речовиною четвертинного амонію з N-гексадецилпіридинію як катіоном та іоном хлориду як аніоном [37].



Назва IUPAC: 1-гексадецилпіридин-1-іум хлорид

$C_{20}H_{38}ClN$, H_2O

М.М. 358.0

Білий або майже білий порошок, злегка мильний на дотик, розчинний у воді, спирті, хлороформі. Водний розчин піниється рясно при струшуванні. Значення рН 1% водного розчину є нейтральним (6,0-7,0).

Цетилпіридинію хлорид може бути синтезований шляхом реакції цетилхлориду з піридином та шляхом алкілування піридину цетилдихлорофосфатом [38, 39].

При ковтанні або вдиханні він токсичний і подразнює очі, дихальну систему, шкіру. Однак, це також антисептик, який вбиває бактерії та інші мікроорганізми. Цетилпіридинію хлорид використовується в медичній практиці для запобігання нальоту на зубах і зменшення гінгівіту, а також у промисловості – входить до складу дезінфікуючих засобів, косметичних засобах [40].

Застосування цетилпіридинію хлориду в органічному синтезі та аналітичній хімії включає використання як каталізатора фазового переносу, модифікацію поверхні сорбентів, синтез мезопористих матеріалів, отримання

наночастинок, утворення каламутних гелів, визначення аніонних поверхнево-активних речовин/ртуті/талію, та виявлення 2,4,6-тринітротолуолу. СРС демонструє інгібіторну дію на корозію м'якої сталі [41-43].

2.2. Методи ідентифікації цетилпіридинію хлориду

Для субстанції цетилпіридинію хлориду використовують такі фармакопейні методи ідентифікації [44-47]:

А. Метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовому й видимому діапазоні. Для дослідження готують водний розчин субстанції цетилпіридинію хлориду, спектр поглинання знімають в діапазоні 240 нм - 300 нм. Розчин демонструє максимум поглинання при 259 нм і два плеча при приблизно 254 нм і 265 нм. Питомий показник поглинання в максимумі становить від 126 до 134 [44, 45].

Або субстанцію розчиняють в 0,1М хлористоводневій кислоті, або 0,1М натрію гідроксиді (у концентрації 4 мг/100 мл) і знімають спектр в діапазоні 200-280 нм (рис.2.1) [48].

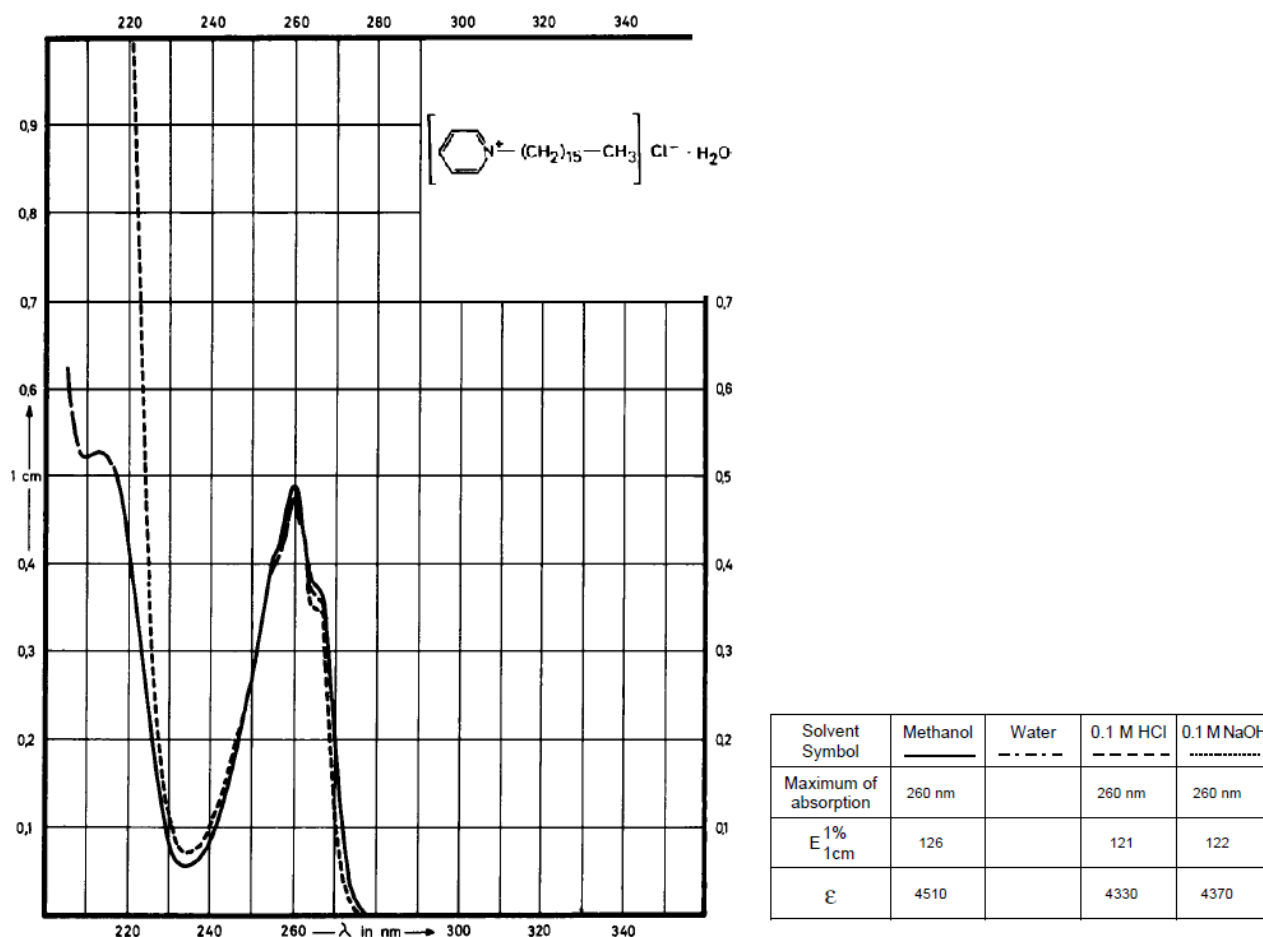


Рис.2.1 УФ-спектр поглинання субстанції цетилпіридинію хлориду в 0,1М хлористоводневій кислоті, або 0,1М натрію гідроксиді

В. Метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоному діапазоні. Спектр субстанції порівнюють зі спектром стандартного зразку цетилпіридинію хлориду (рис.2.2) [48].

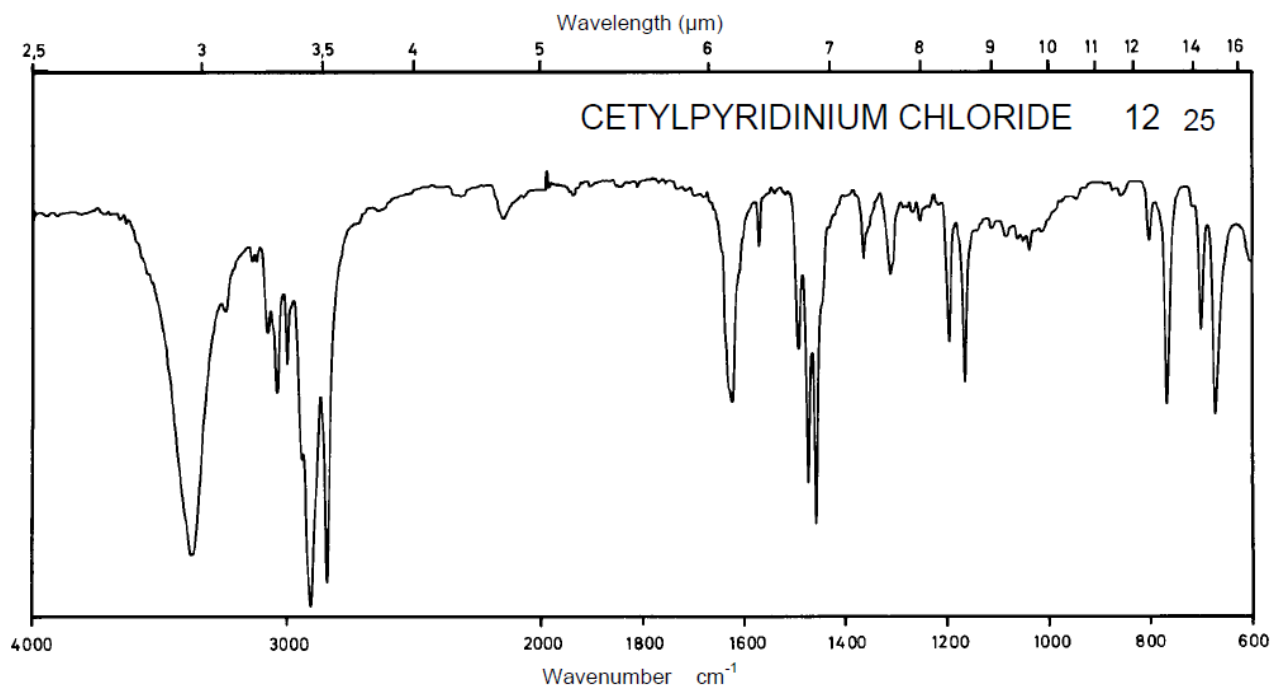
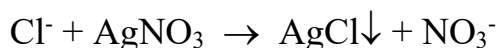


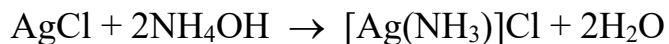
Рис.2.2. Інфрачервоний спектр стандартного зразку цетилпіридинію хлориду

С. Якість субстанції підтверджують реакцією з розведеним розчином натрію гідроксиду в присутності розчину бромфенолового синього і хлороформу. Хлороформний шар стає синім.

Д. Водний розчин (1:100) цетилпіридинію хлориду дає реакцію (а) на хлориди з розчином аргентуму нітрату в присутності кислоти нітратної розведеної:



утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині амоніаку:



2.3. Методи кількісного визначення цетилпіридинію хлориду

Фармакопейним методом кількісного визначення субстанції цетилпіридинію хлориду є метод йодатометрії. Попередньо субстанцію розчиняють у воді, додають хлороформ, 0,1 М розчин натрію гідроксиду та свіжоприготований розчин калію йодиду. В присутності хлористоводневої кислоти водний шар титрують 0,05 М розчином калію йодату до повного

зникнення темно-коричневого кольору. Паралельно проводять контрольний дослід [44, 45].

Згідно Американської фармакопеї субстанцію цетилпіридинію хлориду кількісно підтверджують методом алкаліметрії у неводному середовищі. Субстанцію цетилпіридинію хлориду попередньо розчиняють у воді, додають хлороформ, розчин бромфенолового синього (1:2000) і свіжоприготований розчин бікарбонату натрію (4,2:1000). Титрують 0,02 М розчином натрію тетрафенілборатом, доки синє забарвлення не зникне з шару хлороформу [47].

Таблетки для розсмоктування з цетилпіридинію хлоридом якісно підтверджують методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвиль 225-300 нм методом стандарту – порівнюючи максимуми та мінімуми при одній і той самій довжині хвилі. Для кількісного визначення використовують титриметричний метод - титрують 0,004 М розчином натрію лаурилсульфатом в присутності 2 М сірчаної кислоти, хлороформу та розчину метилового жовтого до того, поки шар хлороформу не стане оранжево-рожевим забарвленням, що не змінюється при збовтуванні [47].

Ідентифікацію цетилпіридинію хлориду в розчині для зовнішнього застосування здійснюють методом УФ-спектрофотометрії (методом стандарту) та реакцією на хлориди. Для кількісного визначення використовують метод алкаліметрії в неводному середовищі [47].

Для аналізу цетилпіридинію хлориду, хлоркрезолу та лідокаїну в гелі «Сапуон» розроблено два методи: високоефективна рідинна хроматографія з оберненою фазою (ОФ-ВЕРХ) і тонкошарова хроматографія. ОФ-ВЕРХ ґрунтується на хроматографічному розділенні на колонці ZORBAX Eclipse Plus C8 з елююванням рухомою фазою, що складається з 0,05% розчину фосфорної кислоти: ацетонітрилу: метанолу (15:24:61); з ультрафіолетовим детектуванням при 220 нм. ТШХ-денситометричний метод дозволяє здійснити повне розділення досліджуваної суміші з використанням метанолу:ацетону:оцтової кислоти (7:3:0,2) як рухомої фази, алюмінієві пластини, попередньо вкриті силікагелем 60 F₂₅₄ як нерухома фаза та 215 нм як довжина хвилі сканування [49].

Розроблено метод селективної екстракції точки помутніння для розділення та спектрофотометричного визначення слідових кількостей цетилпіридинію хлориду у фармацевтичному засобі для полоскання рота. Метод заснований на екстракції температури помутніння цетилпіридинію хлориду в лужних умовах з використанням неіоногенної ПАР Тритон Х-114 [50].

Для визначення бінарної суміші лідокаїну гідрохлориду і цетилпіридинію хлориду у присутності диметиланіліну у сипучих порошках та їх комбінованих лікарських формах розроблено три спектрофотометричні методи (схема 1.1). У даних методах перешкоди спектру диметиланіліну усувалися за допомогою методу віднімання співвідношення. Метод (А) залежав від визначення лідокаїну і цетилпіридинію хлориду шляхом вимірювання першої похідної спектрів співвідношення (1DD) при 271,0 і 268,4 нм відповідно. Метод (В) являв собою різницю співвідношення (RD), засновану на діленні спектра поглинання бінарної суміші на стандартний спектр цетилпіридинію хлориду або лідокаїну, потім вимірювання різниці амплітуд спектрів співвідношення (ΔP) між 231,2 і 240,0 нм для лідокаїну і між 242,8 і 258,0 нм для цетилпіридинію хлориду. Метод (С) заснований на застосуванні подвійної довжини хвилі в поєднанні з методом точки ізопоглинання. Це було досягнуто шляхом вимірювання різниці поглинання (ΔA) між 243,0 та 268,6 нм для визначення лідокаїну з подальшим застосуванням методу ізоабсорбційної точки, що включає вимірювання загального вмісту суміші лідокаїну та цетилпіридинію хлориду у їхній ізопоглинальній точці при 240,0 нм. Вміст цетилпіридинію хлориду отримано шляхом віднімання [51].

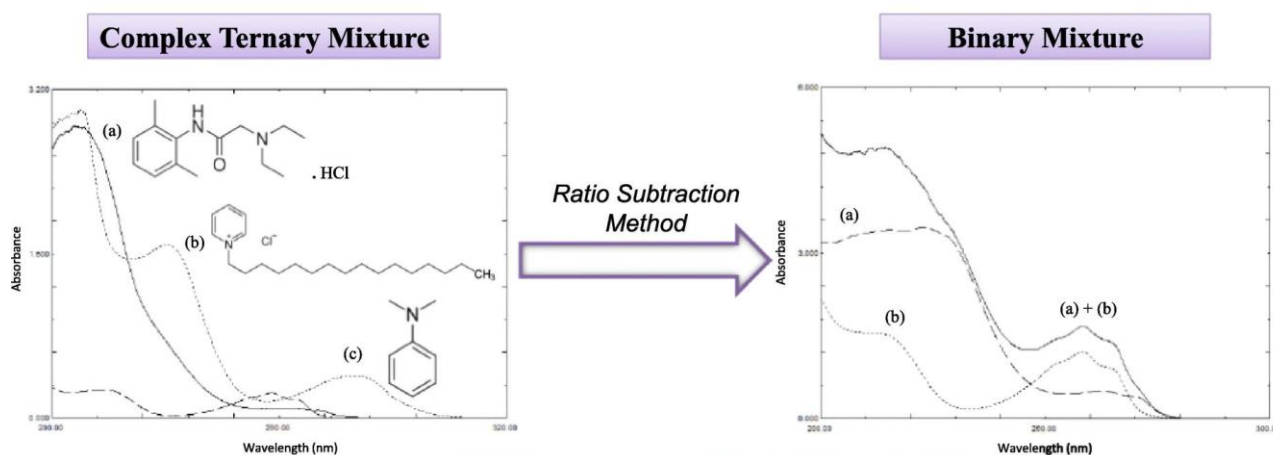


Схема 2.1. Спектрофотометричні методи визначення бінарної суміші лідокаїну гідрохлориду і цетилпіридинію хлориду у присутності диметиланіліну

Авторами [52] вивчено взаємодію між фторхінолоновим антибіотиком - левофлоксацину напівгідратом і цетилпіридинію хлоридом із застосуванням кондуктометричних і спектрофотометричних методів при різних температурах. Константа зв'язування левофлоксацину з різними типами міцел також була розрахована за допомогою рівняння Бенезі-Гільдебранда. Левофлоксацин + цетилпіридиній - змішана система демонструє нижчі значення критичної концентрації міцели (смс) у порівнянні з чистим цетилпіридинію у водному розчині при певній температурі, що підтверджено кондуктометричними вимірюваннями. Глибока зміна значень смс даної суміші шляхом зміни концентрації левофлоксацину означає синергетичну (привабливу) взаємодію між цетилпіридинію і левофлоксацину. Крім того, негативні значення стандартної вільної енергії демонструють стабільність даної суміші. Крім того, інші термодинамічні параметри, такі як стандартна ентальпія та стандартна ентропія, свідчать про існування гідрофобної взаємодії між левофлоксацином та поверхнево-активними речовинами.

Для визначення цетилпіридинію хлориду в таблетках Септолете розроблена методика амперометричного титрування. У якості аналітичного реагента-осаджувача використовували гетерополіаніон 12-молібденофосфатну гетерополікислоту з індикацією точки еквівалентності за струмом електрохімічного відновлення гетерополіаніону (схема 2.2) [53].

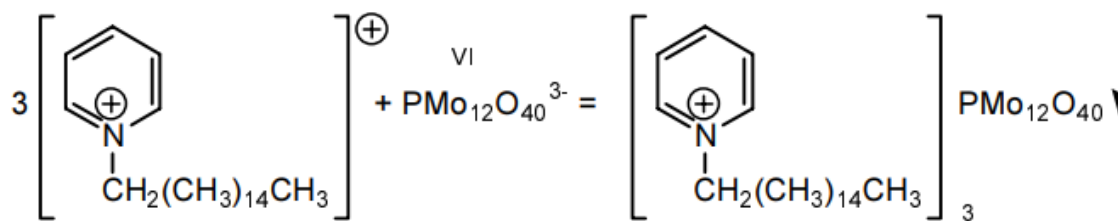


Схема 2.2. Амперометричне титрування цетилпіридинію хлориду

Висновки до розділу II

1. Цетилпіридинію хлорид є амфифільною поверхнево-активною речовиною з високою розчинністю у воді та органічних розчинниках. Його біоактивність пояснюється здатністю утворювати міцели, взаємодіяти з мембранами клітин та каталізувати реакції. Дослідження взаємодії цетилпіридинію хлориду з іншими сполуками, зокрема антибіотиками, підтвердили його синергетичну активність і стабільність в утворених комплексах, що відкриває можливості для розширення його застосування в фармацевтичній та медичній практиках.

2. Для ідентифікації цетилпіридинію хлориду застосовуються фармакопейні методи, включаючи абсорбційну спектрофотометрію в ультрафіолетовому та інфрачервоному діапазонах, реакції на хлорид-іони та хімічні кольорові реакції на функціональні групи.

3. Основними методами кількісного аналізу є йодатометрія, алкаліметрія та інші титриметричні методи з використанням специфічних реагентів. Також використовуються спектрофотометричні методи та методи хроматографії (рідинна хроматографія та високоефективна тонкошарова хроматографія), які дозволяють точно визначити вміст цетилпіридинію хлориду в складних лікарських формах.

4. Науковцями запропоновані нові методики аналізу цетилпіридинію хлориду в фармацевтичних препаратах, такі як амперометричне титрування, методи селективної екстракції та спектрофотометричні підходи для аналізу багатокомпонентних сумішей.

РОЗДІЛ III

ПОРІВНЯННЯ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ХЛОРИДУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ТОЧНОСТІ, СПЕЦИФІЧНОСТІ, ЕКОНОМІЧНОСТІ ТА ЕКОЛОГІЧНОСТІ

Цетилпіридиній, також відомий як 1-гексадецилпіридиній, залишається у центрі наукового інтересу. За бази даних Google Scholar за останні 10 років (з 2014 року), «гексадецилпіридиній (hexadecyl pyridinium)» згадується у 5380 джерелах, а «цетилпіридиній (cetylpyridinium)» — у 19100 наукових публікаціях і патентах.

Науковий інтерес до цетилпіридинію пов'язаний з широким використанням його солей у промислових і комерційних засобах для дезинфекції, чищення, також в косметичній та фармацевтичній продукції. Використання солей цетилпіридинію в основному пов'язано з їх антисептичними і поверхнево-активними властивостями, а деякі використовуються як каталізatori в органічному синтезі. Найпоширенішими комерційно доступними солями цетилпіридинію є хлоридна у моногідратній або безводній формах [54].

Для завдань проведення контролю якості продукції цетилпіридинію хлориду нами були розглянуті науково-обґрунтовані методики, серед яких спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні в лужному середовищі після реакції з Тритон Х-114 та рідинна хроматографія.

Враховуючи рекомендації чинного законодавства (ICH, ISO, ДФУ), при розробці аналітичних методик кількісного визначення діючої речовини в складі косметичних засобів та фармацевтичних препаратів необхідно розрахувати критерії прийнятності валідаційних характеристик відібраних методик контролю якості цетилпіридинію хлориду, визначити їх економічність та екологічність.

Основною метою валідації аналітичної методики є обґрунтування та експериментальний доказ того, що обрана аналітична методика буде давати відтворювані та достовірні результати. Оцінку придатності аналітичної методики визначення цетилпіридинію хлориду відібраними методиками проводили за

допомогою порівняння валідаційних характеристик, а саме правильності, збіжності, специфічності, лінійності, діапазону застосування, прогнозу повної невизначеності методики аналізу.

3.1. Методики проведення визначення цетилпіридинію хлориду

3.1.1. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні

3.1.1.1. Приготування розчинів

Основний розчин: 1000 мкг/мл цетилпіридинію хлориду готували шляхом розчинення 0,100 г цетилпіридиній хлориду (Merck) у воді Р та розведенням до 100 мл у мірній колбі.

5 М розчин натрію гідроксиду було отримано шляхом розчинення 20 г гідроксиду натрію (Merck) у воді Р та розведення до 100 мл у мірній колбі.

Розчин Тритона Х-114: 2,0 г Тритон Х-114 розчинили в 100 мл дистильованої води, щоб отримати 2,0 % (мас./об.) розчину поверхнево-активної речовини.

Випробовувані розчини. Для визначення валідаційних характеристик аліквоту основного розчину розводять водою Р, щоб його кінцева концентрація була в діапазоні 0,50-30 мкг/мл. Отриманий розчин поміщають в пробірку з кришкою та додають 1,0 мл 5 М розчину натрію гідроксиду. Розчин розбавляють приблизно до 8 мл водою Р і залишають стояти в термостатній бані при 50°C протягом 5 хвилин. Після цього розчин охолоджували до кімнатної температури. Потім додають 1,0 мл 2,0 % (мас./об.) розчину Тритону Х-114 і доповнюють кінцевий об'єм до 10,0 мл водою Р. Розчин струшують протягом 30 секунд і розділяють водну фазу і фазу, збагачену поверхнево-активною речовиною, центрифугуванням протягом 3 хвилин при 3800 об/хв. Суміш охолоджують на крижано-сольовій бані для підвищення в'язкості фази, багатой поверхнево-активною речовиною, і водну фазу легко декантували. Збагачену поверхнево-активною речовиною фазу цієї процедури розчиняють та розбавляють до 1,0 мл етанолом і переносять в кварцову кювету для вимірювання абсорбції при 347 нм на тлі холостого розчину.

В холостому розчині використовують всі розчини, як для приготування випробовуваного, але замість аліквоти основного розчину використовують воду Р.

3.1.1.2 Аналіз отриманих результатів спектрофотометричного визначення цетилпіридинію хлориду в косметичній та фармацевтичній продукції

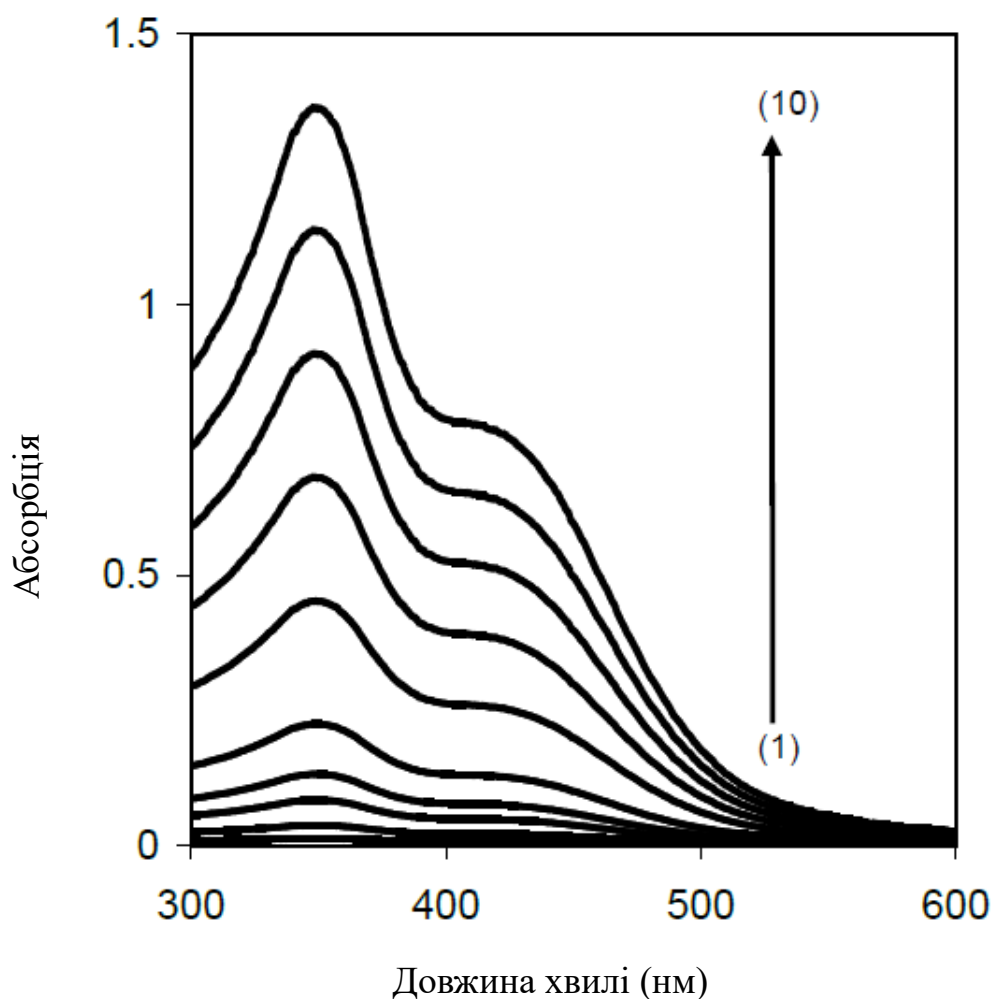


Рис. 3.1. Спектри поглинання цетилпіридинію хлориду після міцелярно-екстракційного концентрування, умови: Цетилпіридинію хлорид, (1) 0,50, (2) 1,0, (3) 2,0, (4) 3,0, (5) 5,0, (6) 10,0, (7) 15,0, (8) 20,0, (9) 25,0, (10) 30,0 мкг/мл; 0,5 М розчин натрію гідроксиду; $T = 50^{\circ}\text{C}$; $t = 5$ хв; Тритон Х-114, 0,20 % (мас./об.).

Таблиця 3.1 узагальнює аналітичну характеристику запропонованого оптимізованого методу, включаючи рівняння регресії, лінійний діапазон,

молярну поглинаючу здатність, коефіцієнт кореляції, межі виявлення, коефіцієнта збагачення та екстракції відновлення.

Таблиця 3.1

Аналітичні характеристики методики спектрофотометричного визначення
цетилпіридинію хлориду

Показник	Результати
Довжина хвилі (нм)	347
Рівняння регресії(n = 10)	$A = 0,0453C - 0,0099$, $R^2 = 0,9986$
Лінійний діапазон (мкг/мл)	0,5-30,0
Молярна абсорбція (л/моль.см)	$1,539 \times 10^4$
Межа виявлення (мкг/мл)	0,30
Відтворюваність (RSD, %)	1,86

Дана методика була апробована на зразках засіб для полоскання рота, таких як «Aquafresh», Великобританія; «Colgate», Індія; «Oral-B», Великобританія. Отримані результати збігались з даними виробника щодо кількості цетилпіридинію хлориду згідно рецептури, що підтверджує можливість використання методики для визначення концентрації цетилпіридинію хлориду в косметичних засобах та фармацевтичних препаратах, в залежності від форми випуску.

3.1.2. Рідинна хроматографія

3.1.2.1. Обладнання та реактиви

Хроматограф, використаний у аналізованому дослідженні [55], складався з насоса LC-10A (Shimadzu, Японія), ін'єкційного клапана SIL-10A з петлею на 20 мл, детектора SPD-10A UV/Vis, що працював при 230 нм. Збір даних проводився за допомогою програмного забезпечення для хроматографії N2000 від Zhejiang University (Чжецзян, Китай). Вимірювання рН проводилося на рН-метрі (Orion, модель 818, Шанхай, Китай). Спектрофотометр Shimadzu UV-2100

використовувався для сканування та вибору робочої довжини хвилі детектування.

Хроматографічне розділення було виконано на колонці Hypersil CN (150 мкм/внутрішній діаметр 4,6 мм, розмір частинок 5 мм). Рухома фаза була метанол/тетраметиламмоній гідроксид (20 мМ) /дигідрогенфосфат калію (3 мМ) (90:10:3, об./об./об.). рН доводили до 5,0 за допомогою оцтової кислоти. Швидкість потоку підтримувалася на рівні 1,5 мл/хв. Перед використанням рухомої фази фільтрували через мембрану 0,45 мкм і дегазували протягом 10 хв. Вимірювали площі піків і всі розділення проводили при температурі навколишнього середовища.

Стандартні вихідні розчини цетилпіридинію хлориду готували шляхом розчинення 200 мг стандартного зразку цетилпіридинію хлориду у 100 мл рухомої фази. Основні розчини розбавляли рухомою фазою для отримання кінцевої концентрації цетилпіридинію хлориду 0,5 мг/мл, 5 мг/мл, 15 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл і 200 мг/мл. Стандартний розчин готували з концентрацією цетилпіридинію хлориду 60 мкг/мл.

3.1.2.2. Аналіз отриманих результатів методики хроматографічного визначення цетилпіридинію хлориду

Отриманий в результаті проведення визначення УФ-спектр цетилпіридинію хлориду продемонстрований на рис. 3.2.

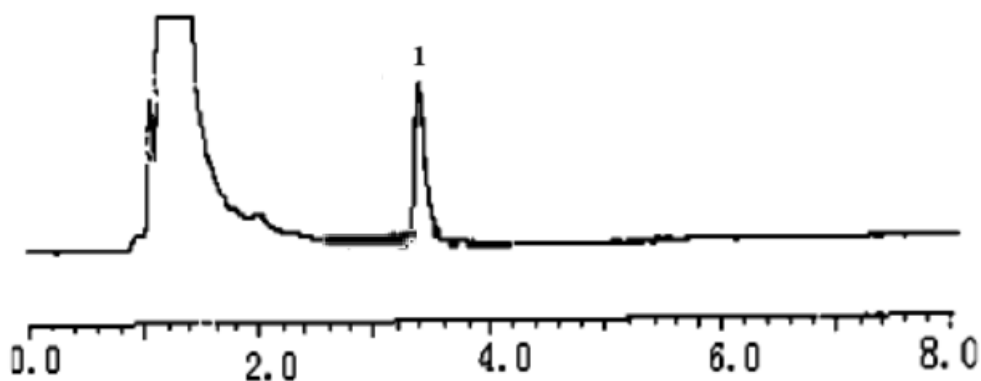


Рис. 3.2. Профіль хроматографічного визначення цетилпіридинію хлориду

З якого видно, що вихід піку цетилпіридинію хлориду спостерігається на 3,52 хв.

Придатність системи та межі виявлення / кількісного визначення цетилпіридинію хлориду (n=5) узагальнені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Аналітичні характеристики методики хроматографічного визначення
цетилпіридинію хлориду

Показник	Результати
Довжина хвилі (нм)	230
Рівняння регресії	$Y=1512+260300x$ ($r=0.9999$)
Коефіцієнт ємності	2,91
Коефіцієнт хвоста	1,34
Коефіцієнт роздільної здатності	2,1
Межа виявлення (мкг/мл)	0,033
Межа кількісного визначення (мкг/мл)	0,11
Відтворюваність (RSD, %)	0,9

Результати запропонованої методики хроматографічного визначення цетилпіридинію хлориду в субстанції та в складі лікарських засобів (наприклад, в лікарській формі таблеток букальних) демонструють легкість у виконанні, точність і специфічність. Методика може бути перспективною для проведення контролю якості комерційної продукції.

3.2. Розрахунок вартості проведення контролю якості препаратів цетилпіридинію хлориду за розглянутими методиками

Розрахунок вартості аналізу фармацевтичних та косметичних препаратів з цетилпіридинію хлоридом проводили відповідно до «Вартості послуг з проведення контролю якості лікарських засобів в Лабораторії фармацевтичного

аналізу Державного експертного центру МОЗ України» затвердженого наказом Державного експертного центру МОЗ України від 11.12.2023 № 238 [56], яка має акредитацію для проведення досліджень як лікарських засобів, так і косметичної продукції і медичних виробів. Враховували необхідність проведення трьох паралельних випробувань для підтвердження відтворюваності отриманих результатів.

Таблиця 3.3

Розрахунок вартості проведення аналізу фармацевтичних та косметичних препаратів з цетилпіридинію хлоридом

Назва аналізу	Вартість послуги
Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому та видимому діапазоні. Визначення кількісного показника та ідентифікації.	4 032,00 грн (за одне випробування) x 3 = 12 096,00 грн
Рідинна хроматографія. Визначення кількісних показників з врахуванням приготування рухомої фази	31 464, 00 грн

3.3. Визначення екологічності запропонованих методик

Сучасний рівень розвитку людства пов'язаний із серйозними екологічними проблемами, що виникають внаслідок нераціональної взаємодії господарської діяльності людини та навколишнього середовища. Природні ресурси обмежені, а в деяких випадках стають дедалі дефіцитнішими, що створює проблеми з їх розумним і економним використанням. Насправді головне не в тому, щоб використовувати менше природних ресурсів, а в тому, щоб використовувати їх більш ефективно і зменшити питому вагу на одиницю кінцевого продукту. Технологічний прогрес відкриває величезні можливості для такого скорочення буквально в усіх галузях і видах виробництва. Рішення цієї проблеми полягає у

використанні плодів науково-технічного прогресу та розробці передових технологій, які зберігають ресурси та усувають відходи.

Таким чином, раціоналізація процесів природокористування залежить від самих природокористувачів і від соціально-технічної політики, яку вони розробляють і здійснюють. Тому, сучасні інноваційні розробки дають можливість локально виявляти і, можливо, усувати негативні явища, спричинені втручанням людини в природні процеси.

За певних соціальних умов технологічний прогрес може забезпечити суспільство сучасними екологічними пристроями та техніками, які можуть мінімізувати негативні наслідки використання природи. Екологічні питання повинні вивчатися майже всіма науками, оскільки жодна окрема дисципліна не може охопити всі ці теми. Тому сукупність екологічних знань не може бути спеціальною наукою, а лише сукупністю даних багатьох наукових галузей. Вирішення галузевих проблем навколишнього природного середовища має й надалі залишатися компетенцією окремих наукових дисциплін. Однак спеціалізація не повинна виключати загального підходу, тобто необхідності розглядати конкретні проблеми в певному напрямку в світлі інших галузей знань або в контексті.

Якщо, з одного боку, навколишня природа є предметом діяльності багатьох наукових галузей, то, з іншого боку, кожна з цих галузей сьогодні набуває нових аспектів, які збагачують її і водночас ускладнюють її завдання. Лише в цьому сенсі, і переважно лише в обмеженій мірі, можна говорити про екологізацію соціальних наук. Тому суспільствознавство активно втручається в нові сфери знань, суттєво доповнюючи знання про людство в системі відносин «людина-суспільство-довкілля» та сприяючи регулюванню цих відносин.

Природне середовище виступає чинником, що впливає на кількісні зміни суспільного життя, одночасно оцінюючи вплив суспільного виробництва і розвитку суспільних відносин [57].

Тому при розробці та підборі методик контролю якості є необхідність розрахунку факторів, які в майбутньому будуть вносити вклад в забруднення

екології та нести за собою шкоду та зайві розтрата підприємства для утилізації шкідливих викидів. Для попередження шкідливого впливу на персонал та навколишнє середовище, за допомогою програми AGREE можна розрахувати параметр впливу на навколишнє середовище і для подальших досліджень, якщо є альтернатива, то можна уникнути цього впливу.

Хоча існує багато підходів до визначення зеленої природи аналітичних процедур [58], лише «методологія AGREE» [59] використовує всі 12 принципів екологічної аналітичної хімії (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Принципи «зеленої хімії»

Тому екологічність нинішнього підходу оцінювалася за допомогою програми AGREE. На рисунку 3.4 графічно показано звіт AGREE та оцінку AGREE для кожного принципу зеленої хімії для запропонованих методів визначення цетилпіридинію хлориду в складі косметичних засобів та фармацевтичної продукції.

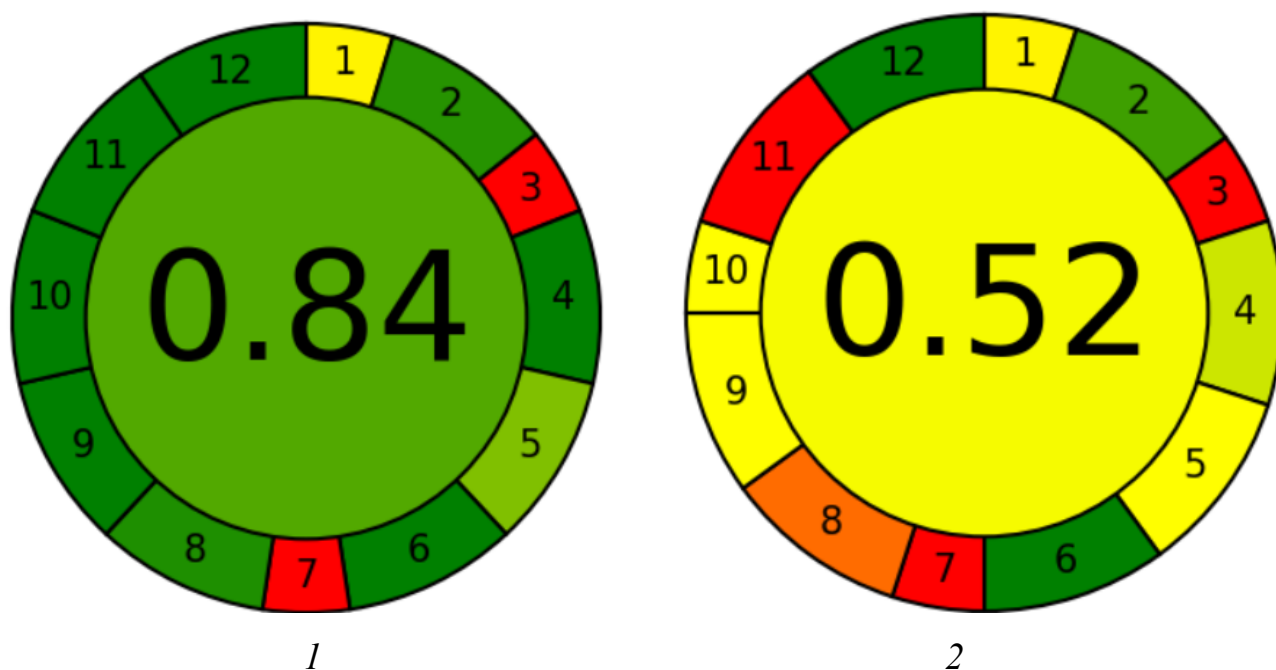


Рис. 3.4. Аналітична шкала AGREE дослідження цетилпіридинію хлориду методами: 1- абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці після реакції з Тритон X-114, 2 - рідинної хроматографії.

Загальні шкали AGREE для запропонованих аналітичних методів абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці та рідинної хроматографії становлять 0,84 і 0,52 відповідно.

Беручи до уваги усі досліджені характеристики методів, можна зробити висновок, що абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці за швидкістю а також за екологічними та економічними показниками є більш доступною для фармацевтичних підприємств. Проте, незважаючи на меншу екологічність та більш дорогівартісне виконання методики рідинної хроматографії для визначення цетилпіридинію хлориду, методика є більш специфічною, чутливою і ще серед переваг можна виділити значення меж виявлення та кількісного визначення цетилпіридинію хлориду на рівні 0,033 мкг/мл та 0,11 мкг/мл відповідно.

Всі методи є фармакопейними, валідованими та відповідають вимогам, що висуваються до методик Державною фармакопеею України, тому після верифікації в лабораторії можуть бути використані для проведення контролю

якості косметичних засобів та фармацевтичних препаратів з цетилпіридинію хлоридом в залежності від оснащення лабораторії та кваліфікації персоналу.

Висновок до розділу III

1. Розглянуто методики рідинної хроматографії та абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці для визначення цетилпіридинію хлориду в складі косметичних засобів та фармацевтичних препаратів. При порівнянні валідаційних характеристик, визначено, що запропонований метод рідинної хроматографії забезпечує найвищу точність і специфічність у визначенні цетилпіридинію хлориду, зокрема межа виявлення та кількісного визначення становить 0,033 мкг/мл та 0,11 мкг/мл відповідно. Метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці також показав високу відтворюваність і точність, але менш чутливий порівняно з хроматографією.

2. При оцінці економічних витрат на проведення контролю якості цетилпіридинію хлориду, результати демонструють, що метод абсорбційної спектрофотометрії є значно дешевшим у виконанні, з меншою вартістю аналізу (12 096,00 грн) порівняно з рідинною хроматографією (31 464,00 грн). Це робить його економічно вигіднішим для застосування у фармацевтичних лабораторіях з обмеженими фінансовими ресурсами.

3. Оцінка екологічності за допомогою методології AGREE показала, що метод абсорбційної спектрофотометрії є більш екологічним ($AGREE = 0,84$) порівняно з рідинною хроматографією ($AGREE = 0,52$). Це обумовлено меншим використанням органічних розчинників та простішими умовами проведення аналізу.

4. Метод абсорбційної спектрофотометрії є оптимальним для рутинного контролю якості завдяки своїй доступності, екологічності та економічності. У випадках, коли потрібна висока чутливість і специфічність, доцільно використовувати метод рідинної хроматографії. Обидва методи відповідають вимогам Державної фармакопеї України і можуть бути використані після верифікації.

ВИСНОВКИ

1. Цетилпіридинію хлорид є ефективним антисептиком із широким спектром антимікробної активності. Його механізм дії полягає у руйнуванні мембран бактерій, що забезпечує бактерицидну, фунгістатичну та противірусну активність. Речовина широко використовується в складі лікарських, косметичних та дезінфікуючих засобів.

2. Розглянуті методики аналізу цетилпіридинію хлорид, зокрема абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні та рідинна хроматографія, забезпечують точне визначення цетилпіридинію хлориду в різних формах продукції. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні є економічно доступним і екологічним, тоді як хроматографічний підхід характеризується високою специфічністю та чутливістю.

3. Методика абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні є швидшою та менш витратною, що робить її ідеальною для рутинного контролю якості. Однак рідинна хроматографія, попри вищу вартість та екологічне навантаження, демонструє значно вищу чутливість, що є важливим у складних аналітичних завданнях.

4. При аналізі економічної ефективності й екологічного впливу методики абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні мають перевагу, оскільки потребують менше реактивів і обладнання. Оцінка за методологією AGREE підтвердила, що цей метод є більш екологічним ($AGREE = 0,84$) у порівнянні з рідинною хроматографією ($AGREE = 0,52$).

5. Для забезпечення якісного контролю продукції з цетилпіридинію хлоридом слід обирати методику залежно від завдань аналізу, фінансових можливостей та екологічних вимог. Обидві методики відповідають фармакопейним стандартам і можуть бути використані після верифікації в лабораторних умовах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Paley O. Cetylpyridinium chloride. *Synlett*. 2014. № 25. P. 599-600.
2. Quisno R., Foter M. J. Cetyl pyridinium chloride: I. Germicidal properties. *J. Bacteriol.* 1946. № 52. P. 111-117.
3. Huyck C. L. The effect of cetylpyridinium chloride on the bacterial growth in the oral cavity. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim)*. 1945. № 34. P. 5-11.
4. Antiplaque and antigingivitis toothpastes / M. Sanz et al. *Monogr Oral Sci.* 2013. № 23. P. 27-44.
5. Resistance toward chlorhexidine in oral bacteria – is there cause for concern? / F. Cieplik et al. *Front Microbiol.* 2019. № 10. P. 587.
6. Antimicrobial efficacy of 0,05% cetylpyridinium chloride mouthrinses / A. R. Zarei et al. *Letters in applied microbiology*. 2013. Vol. 56 (1). P. 14-20.
7. A review on cetylpyridinium chloride / K. Nasila et al. *International Journal of Research and Review*. 2021. Vol. 8 (4). P. 439-445.
8. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 11.10.2024).
9. Септолете зі смаком лимона. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=41284> (дата звернення: 12.10.2024).
10. Марушко Ю. В., Асонов А. О. Узагальнення даних застосування бензидаміну гідрохлориду та цетилпіридинію хлориду в клінічній практиці. *Сучасна педіатрія*. 2018. № 7. С. 83-87.
11. Kosir P. Клінічний досвід використання продуктів Септолете плюс для лікування захворювань горла. *Сучасна педіатрія*. 2014. № 8. С. 60-64.
12. Кошир П. Порівняльне дослідження терапевтичної еквівалентності досліджуваної та стандартної фіксованої комбінації 3 мг бензидаміну гідрохлориду та 1 мг цетилпіридинію хлориду в лікуванні болю в горлі, пов'язаного з інфекціями верхніх дихальних шляхів. *Сучасна педіатрія*. 2017. № 12 (2). С. 16-21.

13. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/348879/596012/> (дата звернення: 12.10.2024).
14. Бетаметазон-Дарниця. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=45129> (дата звернення: 14.10.2024).
15. Cetylpyridinium chloride mouthwash to reduce shedding of infectious SARS-CoV-2: A double-blind randomized clinical trial / A. Alemany et al. *J. Dent. Res.* 2022. № 101. P. 1450-1456.
16. Cetylpyridinium Chloride as a Tool Against COVID-19 / S. Pérez-Errázuriz et al. *Int J Odontostomatol.* 2021. № 15 (1). P. 27-30.
17. BioShell. URL: <https://fda.report/DailyMed/da6da716-b80e-50db-e053-2a95a90aa6cf> (Date of access: 14.10.2024).
18. Actisep. URL: <https://www.drugs.com/otc/471875/actisep.html> (Date of access: 15.10.2024).
19. Vitis. URL: <https://www.dentaid.com/en/brands/vitis/vitis-cpc-protect-mouthwash/id1325> (Date of access: 16.10.2024).
20. Гриновець І., Пурій Х., Гриновець В. Розробка технології та складу ополіскувача для порожнини рота з цетилпіридинію хлоридом. *Молодий вчений.* 2024. № 1 (125). С. 5-9.
21. Baby Protect Classic. URL: <https://tabletki.ua/uk/Baby-Protect-Classic/1064513/> (Date of access: 20.10.2024).
22. Sheen S., Eisenburger M., Addy M. Effect of toothpaste on the plaque inhibitory properties of a cetylpyridinium chloride mouth rinse. *J Clin Periodontol.* 2003. Vol. 30 (3). P. 255-260.
23. Formulation and Characterization of Cetylpyridinium Chloride Bioadhesive Tablets / J. Akbari et al. *Adv Pharm Bull.* 2014. Vol 4 (4). P. 385-390.
24. Levison L. T., Forshee C. A., Gronewald K. H. Antiseptic Liquid Formulation, A Method for Its Use, and A Method for Preparing the Formulation. US20120034314A1, 2012. URL: <https://patents.google.com/patent/US20120034314A1/en> (Date of access: 24.10.2024).

25. Surfactantbased prophylaxis and therapy against COVID-19: A possibility / K. Pramod et al. *Med Hypotheses*. 2020. № 143. P. 110081.
26. Wang H., Li Y., Slavik M. F. Efficacy of cetylpyridinium chloride in immersion treatment for reducing populations of pathogenic bacteria on fresh-cut vegetables. *J Food Prot*. 2001. Vol. 64 (12). P. 2071-2074.
27. A review on cetylpyridinium chloride / K. Nasila et al. *International Journal of Research and Review*. 2021. Vol. 8 (4). P. 439-445.
28. Sesderma Azelac Moisturizing Facial Cream. URL: <https://sesdermaukraine.com.ua/product/uvlazhnyajushhij-krem-dlya-lica-sesderma-azelac-moisturizing-facial-cream/> (Date of access: 26.10.2024).
29. Welly Body Acne Spray. URL: <https://www.skisafeproducts.com/welly-body-acne-spray-treatment-7-fl-oz-207-ml#ingredients> (Date of access: 26.10.2024).
30. Simple Kind to Skin Soothing Facial Toner. URL: <https://eva.ua/ua/pr497345/> (Date of access: 26.10.2024).
31. Gilbert P., Moore L. E. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol*. 2005. № 99. P. 703-715.
32. Cetylpyridinium chloride: mechanism of action, antimicrobial efficacy in biofilms, and potential risks of resistance / X. Mao et al. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020. Vol. 64 (8). P. 10-1128.
33. Mechanisms of interaction of Cetylpyridinium chloride with *Staphylococcus aureus* in the presence of β -cyclodextrin / T. M. Miranda et al. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 2020. Vol. 97 (3). P. 205-215.
34. Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo / D. L. Popkin et al. *Pathogens & immunity*. 2017. Vol. 2 (2). P. 253-269.
35. Pharmaceutical agent cetylpyridinium chloride inhibits immune mast cell function by interfering with calcium mobilization / B. Obeng et al. *Food and Chemical Toxicology*. 2023. Vol. 179. P. 113980.
36. Cetylpyridinium chloride blocks herpes simplex virus replication in gingival fibroblasts / D. M. Alvarez et al. *Antiviral Research*. 2020. Vol. 179. P. 104818.

37. Cetylpyridinium Chloride. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cetylpyridinium-Chloride> (Date of access: 14.09.2024).
38. Pat. WO2016092499A1. An improved process for the production of quaternary pyridinium salts. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/85/05/65/a2a0477fb674cc/WO2016092499A1.pdf> (Date of access: 20.09.2024).
39. One-Pot Synthesis of Cationic Amphiphiles from *n*-Alcohols and Allyl Alcohols / T. Narendar et al. *Synlett*. 2011. Vol. 12. P. 1687-1692.
40. Asadoorian J., Williams K. B. Cetylpyridinium Chloride Mouth rinse on Gingivitis and Plaque. *Journal of Dental Hygiene*. 2008. Vol. 82 (5). P. 1-5.
41. Cetylpyridinium Chloride Activated Trinitrotoluene Explosive Lights Up Robust and Ultrahigh Surface-Enhanced Resonance Raman Scattering in a Silver Sol / H. Liu et al. *Chemistry—A European Journal*. 2013. Vol. 19 (27). P. 8789-8796.
42. Khamis A., Saleh M. M., Awad M. I. Synergistic inhibitor effect of cetylpyridinium chloride and other halides on the corrosion of mild steel in 0.5 M H₂SO₄. *Corrosion Science*. 2013. Vol. 66. P. 343-349.
43. Paley O. Cetylpyridinium Chloride. *SYNLETT*. 2014. Vol. 25. P. 599–600.
44. European Pharmacopoeia. 10th ed. Vol. III. Starbourg : Council of Europe, 2020. P. 2161-2162.
45. British Pharmacopoeia. 11rd ed. London : TSO, 2023. 3445 p.
46. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
47. The United States Pharmacopoeia. Maryland : North Bethesda, 2023. 1820 p.
48. Dibbern H. W., Muller R. M., Wirbitzki E. UV and IR Spectra. Editio Cantor Verlag. 2002. P. 397.

49. Validated RP-HPLC and TLC-densitometric methods for analysis of ternary mixture of cetylpyridinium chloride, chlorocresol and lidocaine in oral antiseptic formulation / N. S. Abdelwahab et al. *Journal of chromatographic science*. 2016. Vol. 54 (3). P. 318-325.
50. Zarei A. R., Sadeghi H. B., Abedin S. Selective cloud point extraction for the spectrophotometric determination of cetylpyridinium chloride in pharmaceutical formulations. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*. 2013. Vol. 12 (4). P. 671-677.
51. Green spectrophotometric methods for the determination of a binary mixture of lidocaine hydrochloride and cetylpyridinium chloride in the presence of dimethylaniline / H. A. Merey et al. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2020. Vol. 242. P. 118743.
52. Sultana S., Alam M. D. H., Shumon M. A. H. Physico-chemical study of the interaction between levofloxacin hemihydrate Drug with Cetylpyridinium chloride in aqueous medium: Conductometric and spectrophotometric investigation. *Int J Chem Stud*. 2020. Vol. 8. P. 15-26.
53. Руженко-Мізовцова Н. О., Лаб'як О. В., Ткач В. І. Визначення вмісту цетилпіридиній хлориду в промисловій продукції методом амперметричного титрування. *Питання хімії і хім. технології*. 2010. № 2. С. 76-79.
54. Cetylpyridinium picrate: Spectroscopy, conductivity and DFT investigation of the structure of a new ionic liquid / M. Fizer et al. *Journal of Molecular Structure*. 2021. Vol. 1229. P. 129803.
55. Determination of cetylpyridinium chloride and tetracaine hydrochloride in buccal tablets by RP-HPLC / J. Wang et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2003. № 32. P. 381-386.
56. Вартість послуг. URL: <https://www.dec.gov.ua/materials/vitrati-na-re-stracziyu/?role=applicant> (Date of access: 01.12.2024).
57. Танасієва М. М. Теоретико-методичні засади економіко-екологічного аналізу. *Вісник ЖДТУ*. 2013. № 4 (66). С. 117-124.

58. Method Development and Validation for Estimation of related Substances in Tilorone Dihydrochloride using RP-HPLC / M. Z. Baktiyar et al. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2021.Vol. 14 (6). P. 3319-3324.

59. Analytical Eco-Scale for assessing the greenness of analytical procedures / A. Gałuszka et al. *Trends in Analytical Chemistry*. 2012. № 37. P. 61-72.

ДОДАТКИ



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



Цим засвідчується, що

Кузнєцова Л. Є.,
Бєвз О. В.,
Кобзар Н. П.

брав(ла) участь у роботі IV Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

YOUTH
PHARMACY
SCIENCE

СЕРТИФІКАТ

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

10-11 грудня 2024 р.
м. Харків,
Україна



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА ЗА УЧАСТЬ

нагороджується

**Лілія
Кузнецова**

секційне засідання
Кафедра фармацевтичної хімії

V Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE



10-11 грудня 2024 р.,
м.Харків, Україна



В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА

Міжнародна internet-конференція
«MODERN CHEMISTRY OF MEDICINES»,
до 85-річчя з дня народження професора Петра Овксентійовича Безуглого



Сучасні методи контролю якості цетилпіридинію хлориду в фармацевтичних та косметичних засобах

Лілія Кузнецова^{1*}, Олена Бевз², Наталія Кобзар¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²ТОВ «БЕРКАНА+», Харків, Україна

*lqwerty081@gmail.com

Вступ. Цетилпіридинію хлорид - амфіфільна четвертинна амонієва поверхнево-активна речовина, яка широко використовується в фармацевтичній та косметичній промисловостях у різних формах, таких як ополіскувачі для порожнини рота, льодяники, таблетки, розчини для зовнішнього застосування, антиперспіранти і дезодоранти за рахунок антимікробної активності, що зумовлена взаємодією основних іонів цетилпіридинію з молекулами кислот на бактеріях, що згодом пригнічує бактеріальний метаболізм шляхом утворення слабких іонних сполук, які перешкоджають бактеріальному диханню. Попри широкий асортимент засобів з цетилпіридинію хлоридом, в провідних фармакопеях відсутні монографії на готові лікарські засоби з досліджуваною сполукою. Тому актуальним є огляд джерел літератури щодо існуючих методів аналізу цетилпіридинію хлориду для проведення подальших досліджень.

Матеріали та методи. Було проведено аналіз статей за останні 5 років, опублікованих у фахових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз даних.

Результати та обговорення. Різні методи, включаючи титриметрію, спектрофотометрію, капілярний електрофорез, газову хроматографію, хемілюмінесценцію, рідинну хроматографію і потенціометрію описані в літературі для визначення цетилпіридинію хлориду. Серед цих методів для визначення катіонних поверхнево - активних речовин широко використовувалися іонно-парні спектрофотометричні методи з використанням аніонних барвників як протиіонів завдяки простоті, швидкості та економічній ефективності. Як правило, у цих аналітичних методах розділення продукту іонної пари здійснюється за допомогою рідинно-рідинної екстракції, яка є трудомісткою та багатоступінчастою операцією та потребує використання великої кількості потенційно токсичних органічних розчинників, які часто є небезпечними та дорогими. Потенціометричні методи кількісного визначення сполуки з іон-селективними електродами вважаються зручними, особливо, з точки зору експресності простоти, низької вартості, безпечності для довкілля та людини, проте недоліком методу є вузькі межі лінійності електродної функції, значним дрейфом потенціалу та низькою точністю прямих визначень, особливо в комбінованих засобах. Спектрофотометричний метод, який запропоновано використовувати для безпосереднього кількісного визначення цетилпіридинію хлориду, заснований на впливі міцелярних середовищ на спектри поглинання комплексу іона стронцію з бромпірогалоловим червоним. Дослідження спрямоване на покращення аналітичних характеристик методів визначення поверхнево-активних речовин у фармацевтичних і косметичних продуктах щодо швидкості, простоти проведення аналізу та вибіркової. Більш дорогим, але специфічним та чутливим є метод рідинної хроматографії, яку запропоновано проводити з використанням колонки внутрішнім діаметром 150×4,6 мм, розміром частинок 5 мкм; рухомою фазою - метанол-тетраметиламоній гідроксид (20 мМ)-дигідрофосфат калію (3 мМ) (90:10:3) з УФ-детектуванням при 230 нм.

Висновки. Проаналізовано методики контролю якості цетилпіридинію хлориду в складі косметичних та фармацевтичних препаратів з метою подальшого вибору найбільш ефективних, екологічних, економічних та точних.