

1939. Т. IX. - С. 416-468.

9. Хасанова С.Р., Трофимова С.В., Кудашкина Н.В. Определение флавоноидного состава листьев боярышника кроваво-красного из флоры РБ методом ВЭЖХ // Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития: материалы 8 Международной научно-практической конференции. – М., Изд-во «Спутник», 2013. – С. 36.

10. European Pharmacopoeia. – 6-th Ed. – Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2008.

УДК 615.036

**О.И. Недельчева, Н.А. Пласткова, Д.М. Габитова, Н.Н. Ножкина
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ
ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ХЛОРИДА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ
«СЕПТОЛЕТЕ НЕО»**

Кафедра химии фармацевтического факультета
Южно-Уральский государственный медицинский университет,
Челябинск, Российская Федерация

**O. I.Nedelcheva, N.A.Plastkova, D.M.Gabitova, N.N. Nozhkina
IMPROVEMENT OF METHODS FOR STANDARDIZATION OF
CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE IN THE DOSAGE FORM
"SEPTOLETE NEO"**

Department of chemistry, faculty of pharmacy
South Ural state medical University,
Chelyabinsk, Russian Federation

Контактный e-mail: nozhkina.natalya@mail.ru

Аннотация. В статье рассмотрены химические и хроматографические методы идентификации, проведена количественная оценка содержания цетилпиридиния хлорида в составе пастилок «Септолете Нео».

Annotation. The article deals with the chemical and chromatographic methods of identification, a quantitative evaluation of the content of cetylpyridinium chloride in the composition of pastilles "Septolette Neo".

Ключевые слова: цетилпиридиний хлорид, тонкослойная хроматография (метод ТСХ), пастилки

Keywords: cetilpiridinia chloride, thin layer chromatography (TLC method), pastilles.

Для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся болью в горле, используют лекарственные препараты,

содержащие антисептические вещества. Для местного лечения инфекционно-воспалительных процессов в полости рта и горла применяют цетилпиридиния хлорид (ЦПХ) в составе пастилок и таблеток для рассасывания. ЦПХ относится к катионовым сурфактантам, к классу четвертичных аммониевых солей; благодаря значительной увлажняющей способности и незначительному поверхностному натяжению ЦПХ деполяризует цитоплазматическую мембрану микроорганизмов, проникает в глубокие слои слизистой оболочки, оказывает бактерицидное действие [2].

В результате изучения ассортимента лекарственных препаратов зарегистрированных на территории Российской Федерации (Государственный реестр лекарственных средств по состоянию на 13.02.2016 г.), было выявлено 7 наименований лекарственных препаратов, содержащих цетилпиридиния хлорид. К ним относятся 4 наименования таблеток для рассасывания и 3 наименования пастилок, применяемых в ЛОР практике для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла (таблица 1).

Таблица 1

Лекарственные препараты, содержащие цетилпиридиния хлорид

№ п/п	Торговое наименование	Действующее вещество	Форма выпуска	Производитель	Применение
1.	Граммидин Нео	ГрамицидинС+ Цетилпиридиния хлорид	таблетки для рассасывания	Россия, ОАО «Валента Фармацевтика»	Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и горла: ангина, фарингит, тонзиллит, пародонтоз, гингивит, стоматит
2.	Септолете Нео	Цетилпиридиния хлорид	пасилки	Словения, КРКА	
3.	Септолете плюс (2наименования)	Бензокаин+ Цетилпиридиния хлорид	пастилки	Словения, КРКА	
4.	Граммидин детский	Грамицидин С + Цетилпиридиния хлорид	таблетки для рассасывания	Россия, ОАО «Валента Фармацевтика»	
5.	Граммидин с анестетиком Нео	Грамицидин С + Оксibuпрокаина гидрохлорид	таблетки для рассасывания	Россия, ОАО «Валента Фармацевтик	

		+		а»	
		Цетилпиридин ия хлорид			
6.	Тера Флю ЛАР Ментол	Лидокаин + Цетилпиридин ия хлорид	таблетки для рассасыван ия	Швейцария, «Новартис»	

Из группы препаратов для лечения заболеваний горла, содержащих ЦПХ, наиболее удобной и востребованной лекарственной формой для использования являются пастилки, драже и таблетки.

Цель исследования – совершенствование методов идентификации и количественного определения цетилпиридиния хлорида в составе пастилок «Септолете Нео», производитель КРКА, Словения.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования был выбран лекарственный препарат - «Септолете Нео», содержащий активное вещество цетилпиридиния хлорида моногидрат в количестве 1,26 мг (в пересчете на цетилпиридиний хлорид 1,2 мг) и вспомогательные вещества: малтитол жидкий (сухое вещество); маннитол; левоментол; лимона масло; ароматизатор лимонный; ароматизатор цитрусовый; апельсина масло; краситель желтый (краситель куркумин E100, лимонная кислота, натрия бензоат, сахароза, вода, акации камедь); глицерол; касторовое масло; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат; титана диоксид (E171); повидон.

На первом этапе исследования проводили определение подлинности цетилпиридиния хлорида в субстанции (готовили 0,1% водный раствор) и в лекарственном препарате «Септолете Нео» с помощью химических реакций. Предварительно пастилки измельчали в ступке, растворяли в воде, фильтровали. Выбор реакций идентификации обусловлен высокой чувствительностью, выраженным аналитическим эффектом реакций и доступностью реактивов. Было установлено, что ЦПХ взаимодействует с раствором калия иодида, спиртовым раствором йода, солями тяжелых металлов. Вступает в реакции окисления, комплексообразования и сплавления с фенолами.

Для идентификации цетилпиридиния хлорида в составе пастилок «Септолете Нео» использовали метод хроматографии в тонком слое сорбента (метод ТСХ), имеющий высокую чувствительность и селективность. Определение проводили на пластинках Сорбфил с УФ-детектором, сорбент-силикагель, детектирование осуществляли парами йода и раствором реактива Драгендорфа.

Количественное определение ЦПХ в составе пастилок проводили методом экстракционного титрования. Анализ проводили по методике: навеску тонко растертых пастилок «Септолете Нео» массой 0,8 г (точная навеска) растворяли в 10 мл воды, добавляли 10 мл хлороформа, 30-30 мг индикатора эозин-метиленового синего (по Май-Грюнвальду), приливали 5 мл карбонатно-

сульфатного буфера (рН=11), закрывали пробкой и встряхивали раствор. Полученный раствор титровали 0,001 н раствором додецилсульфата натрия при постоянном встряхивании. В конце титрования желтая окраска раствора переходит в интенсивно желто-зеленую.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что при взаимодействии водного раствора ЦПХ с 10% раствором калия йодида образуется фиолетовый осадок; с раствором йода - бурое окрашивание раствора, в проходящем свете наблюдается флуоресценция. В реакции окисления с перманганатом калия в кислой среде наблюдалось обесцвечивание раствора калия перманганата. При взаимодействии с бромной водой наблюдается выпадение белого осадка. Наличие хлорид – иона доказывали реакцией с раствором серебра нитрата. Результаты идентификации цетилпиридиния хлорида приведены в таблице 2.

Таблица 2

Качественные реакции на ЦПХ в субстанции и в лекарственной форме
«Септолете Нео»

	Реактив	Аналитический эффект	
		Раствор ЦПХ	Раствор препарата «Септолете Нео»
1.	Раствор KI	Хлопьевидный осадок светло-фиолетового цвета	Помутнения раствора
2.	Раствор I ₂	Бурое окрашивание раствора, в проходящем свете наблюдается флуоресценция	Бурое окрашивание раствора, в проходящем свете наблюдается флуоресценция
3.	Раствор KMnO ₄ (0,1M)+H ₂ SO ₄	Обесцвечивание раствора KMnO ₄	Обесцвечивание раствора KMnO ₄
4.	Раствор KMnO ₄ (0,1M)+NaOH	При добавлении реактивов произошло изменение окраски: желтая, темно-синяя, зеленая, темно-зеленая, коричневая	При добавлении реактивов произошло изменение окраски: розовая, зеленая, оранжевая, оранжево-розовая.
5.	Реактив Драгендорфа	Ярко-оранжевое окрашивание	Ярко-оранжевое окрашивание
6.	Р-р бромтимолового синего	Раствор сине-голубого цвета, при добавлении хлороформа окрашивание	Раствор сине-голубого цвета, при добавлении хлороформа окрашивание

		органического слоя интенсивно синий цвет	органического слоя интенсивно синий цвет
7.	Раствор бромфенолового синего + хлороформ	При добавлении хлороформа окрашивание органического слоя в желтый цвет	При добавлении хлороформа окрашивание органического слоя в желтый цвет
8.	Br ₂ (водный раствор)	Белый осадок	Белый осадок
9.	Раствор калия дихромата (0,1 М)	Желто-оранжевый осадок	Желто-оранжевый осадок
10	Реактив Марки	Розовый осадок	Желто-розовый осадок
	Сплавление с фенолами (реакции плавления проводили с порошком ЦПХ и порошком растертых таблеток)		
11	Фенол	Светло-розовый плав	Розово-желтый плав
12	Резорцин	Светло-желтый плав	Желтый плав
13	Тимол	Желто-коричневый плав	Коричневый плав

Так как раствор, полученный из навески лекарственной формы, окрашен в желтый цвет (обусловленный наличием в составе вспомогательных веществ), то во многих реакциях подлинности не был получен схожий аналитический эффект с раствором субстанции. Для идентификации ЦПХ в составе таблеток возможно использовать наиболее информативные реакции подлинности: с раствором реактива Драгендорфа и спиртовым раствором йода, с растворами индикаторов.

При разработке оптимальной методики хроматографического определения нами было изучено влияние диэлектрической проницаемости на хроматографическую подвижность ЦПХ [2]. Было установлено, что в бинарной системе изопропанол - раствор аммиака концентрированный (5:2) коэффициент подвижности (R_f) для ЦПХ равен $0,3 \pm 0,05$. В трехкомпонентной системе растворителей этилацетат - этанол - раствор аммиака концентрированный (6:2:2) коэффициент подвижности равен $0,25$.

Методом экстракционного титрования проведена количественная оценка цетилпиридиния хлорида в лекарственном препарате «Септолете Нео». Повторяемость методики определяли путем определения количественного содержания ЦПХ на 6 повторах. Установлено, что содержание ЦПХ в таблетках составляет $1,18 \pm 0,015$ в пересчете на среднюю массу таблетки. Критерий приемлемости выражается величиной относительного стандартного отклонения, которое не должно превышать 5 %. Относительная погрешность определения составляет 1,4%, что свидетельствует о прецизионности методики в условиях повторяемости

Выводы:

1. Предложены химические методы идентификации цетилпиридиния

хлорида в лекарственном препарате «Септолете Нео».

2. Подобраны системы растворителей для идентификации и оценки степени чистоты цетилпиридиния хлорида в лекарственном препарате «Септолете Нео».

3. С помощью метода экстракционного титрования проведена количественная оценка цетилпиридиния хлорида в лекарственном препарате «Септолете Нео». Относительная погрешность определения составляет 1,4%.

Литература:

1. Александров Ю.И., Беляков В.И. Погрешность и неопределенность результата химического анализа// Журнал аналитической химии. – 2002.- № 2. – С. 118-129.

2. Соловьева А.М., Лях Е.Е., Шумов К.А. Клиническая оценка противовоспалительной и противоналетной эффективности ополаскивателя на основе цетилпиридиний хлорида// Научно-практический журнал института Стоматологии. – 2014. - №1 (62).- С. 38-40.

УДК: 615.038-324:611.778:616-092.9

Д.Д. Масютина, М.О. Николаева, К.И. Копил, Н.А. Попова, Л.П. Ларионов

**ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ НОВОЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ
КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩИЙ ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЬ С
АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ 1,2% ПРИ НАКОЖНОМ НАНЕСЕНИИ
НА БЕЛЫХ КРЫС**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

**D.D.Masyutina, M.O. Nikolaeva, K.I. Kopil, N.A. Popova, L.P. Larionov
EVALUATION OF THE POSSIBLE TOXIC EFFECTS OF NEW
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING CHITOSAN
SILICON GLYCEROL-HYDROGEL WITH ASCORBIC ACID IS 1.2% FOR
CUTANEOUS APPLICATION IN WHITE RATS**

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

Контактный e-mail: nikhmariya95@mail.ru

Аннотация. По данным зарубежных и отечественных исследований, одной из важнейших проблем современного здравоохранения является