



## Gesund Gurgeln mit CPC?

# Untersuchung von Cetylpyridiniumchlorid (CPC) mittels Kapillarelektrophorese

Jana Boden, Beate Göttlicher, Ingo Haumann und Antje Mainka

ICA Ingenieurgesellschaft für Chemische Analytik GbR

Während der aktuellen Pandemie wurde fieberhaft in alle Richtungen nach effektiven Möglichkeiten zur Bekämpfung des Coronavirus, auch im täglichen privaten Bereich gesucht. Dazu musste das Rad nicht neu erfunden werden, denn prinzipiell sind die meisten klassischen Desinfektionsmittel auch für die kurzzeitige Unterdrückung des aktuellen Problemvirus geeignet. Neben den auf Alkohol basierenden Desinfektionsmitteln zeichnen sich vor allem diverse Tenside aufgrund ihrer oberflächenaktiven Wirkung durch die Zerstörung von Virushüllen aus. Ein bekannter Vertreter ist dabei Cetylpyridiniumchlorid (CPC), das bereits in vielen Produkten wie Mundspülungen, Lutschtabletten, Halssprays und Zahncremes frei erhältlich ist.

Bei CPC handelt es sich um ein farbloses kristallines Pulver, das sich gut in Wasser löst. Chemisch betrachtet liegt eine quartäre Ammoniumverbindung aus einem Pyridinring mit einer langen hydrophoben Kette vor. Diese Struktur bedingt die gute Benetzbarkeit von Oberflächen.

Medizinisch gesehen macht man sich die konservierende und antiseptische Wirkung schon lange bei Entzündungen im Mund- und Rachenraum und bei Halsschmerzen zunutze. Im Handel sind verschiedene Darreichungsformen wie Lutschtabletten und Mundspülungen als nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel verfügbar. Häufig wird es in Kombination mit anderen Substanzen wie Chlorhexidin, Lidocain oder Benzocain verwendet, um die Wirksamkeit zu erweitern.

In der Zahnmedizin ist CPC ein alter Bekannter. Mundspülungen mit einem Gehalt von 0,05 % CPC werden bereits seit

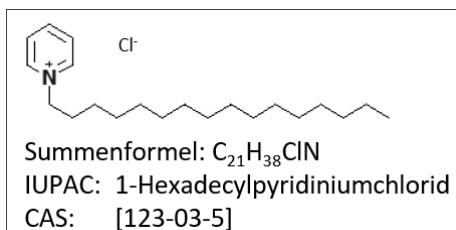


Abb. 1: Was ist CPC?

langem erfolgreich gegen Zahnfleischentzündungen eingesetzt. Zur Vorbeugung von Zahnfleischentzündungen, wird CPC auch in Zahnpasta verabreicht.

### Warum wird CPC jetzt wieder entdeckt?

Für die schon lange bekannten Grippeviren gibt es diverse Studien, die zeigen, dass durch den Einsatz von CPC die Dauer von Husten und Halsschmerzen verkürzt werden kann. So zeigte sich ein CPC-haltiges Spray in einer klinischen Studie als sicher und gut verträglich und die Reduktion von Grippesymptomen konnte nachgewiesen werden [1]. Diese Wirkung beruht auf der Zerstörung der Lipidhülle der Viren [2]. Da das neuartige Coronavirus ebenfalls eine Lipidhülle aufweist, ist CPC als ein mögliches Medikament zur Reduktion der Viruslast im Rachenraum in den Fokus gerückt [3]. Aktuelle Studien zeigen, dass das Coronavirus in-vitro-Zellen über ACE2-Rezeptoren infiziert [4]. Da im Mund- und Rachenraum sehr viele dieser

Rezeptoren angesiedelt sind, findet hier die hauptsächliche Virenproduktion statt [5].

In Zellkulturexperimenten konnte bereits die Wirksamkeit von Mundspülung gegen Coronaviren belegt werden. Bei einigen Präparaten waren nach 30 Sekunden keine Viren mehr nachweisbar [6].

Bis umfangreiche belastbare Studienergebnisse vorliegen, gibt es daher die Empfehlung zur kurzzeitigen Reduktion der Virenfracht im Mund- und Rachenraum und somit zur Vorbeugung von Infektionen mit einer 0,05 % CPC-Lösung für jeweils 30 Sekunden im Mund und Rachen zu gurgeln [7]. Die Verwendung von Mundwasser und Sprays kann unter keinen Umständen eine Impfung ersetzen. Aber immerhin lässt sich so die Übertragungswahrscheinlichkeit zeitweise senken.

### Analytische Aspekte

Für die Reinheitskontrolle von CPC liegt eine USP-Methode (USP 2603) vor, die auf einer Titration beruht, und die eine Spezifikation von  $\geq 97\%$  vorgibt. Da Pyridin ein Synthesebaustein des CPC ist, wäre ein Vorkommen im Endprodukt theoretisch möglich und die Überwachung von Pyridin ist aufgrund dessen Toxizität gefordert. Eine Möglichkeit der Überwachung des Pyridin-Gehaltes

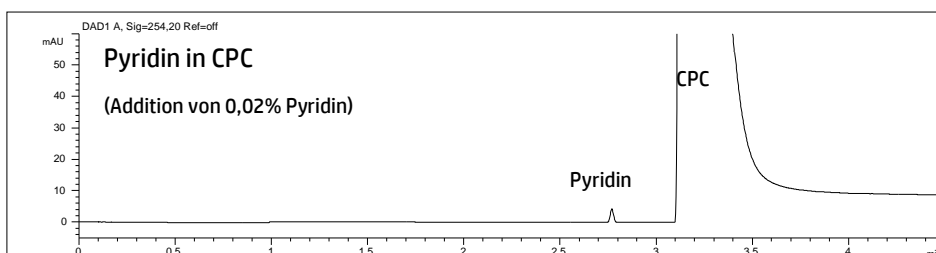


Abb. 2: Reinheitsuntersuchung von CPC

bietet die Kapillarelektrophorese bei pH 2,5. Beide Substanzen liegen als Kationen vor. Aufgrund der hohen Eigenabsorption des CPC ist eine direkte UV-Detektion bei 254 nm möglich.

Mit dieser Methode ist die extrem nachweisstarke Quantifizierung von Pyridin in CPC möglich. Als Bestimmungsgrenze werden 0,001% Pyridin sicher erreicht.

Für die Bestimmung von CPC in verschiedenen Darreichungsformen wurden diverse HPLC-Methoden entwickelt [8, 9]. Die meisten Trennungen basieren auf einem RP-Mechanismus mit Spezialsäulen. Zur Trennung werden mobile Phasen mit hohen Anteilen an organischen Lösungsmitteln, wie Acetonitril und Methanol verwendet. Die Probenvorbereitung umfasst mehrere Schritte inklusive der Behandlung im Ultraschallbad und einer Filtration. Die Analysenzeiten für die isokratischen Trennungen liegen oft unter fünf Minuten. Ein wesentlicher Nachteil der HPLC-Methoden sind dabei die hohen Kosten für die Trennsäulen, deren Lebensdauer je nach Art und Matrixbelastung der untersuchten Proben drastisch schwanken kann.

#### Auch mit der Kapillarelektrophorese (CE) gelingt die Analyse von CPC [10].

Für die Untersuchung von CPC in den verschiedenen Darreichungsformen empfiehlt sich ein Mizellares Elektrolyt-System. Es besteht aus einem basischen Boratpuffer mit Mizellen aus SDS (Natriumdodecylsulfat). Durch den Einsatz von Mizellen werden eine bessere Matrixverträglichkeit und eine höhere Reproduzierbarkeit erreicht. Das CPC tritt in diesem System in Wechselwirkung mit den anionischen Mizellen des SDS und migriert dann als negativ geladene Spezies durch die Kapillare.

Die kurzen Trennzeiten der CE können durch die Anwendung der „Short-End-Methode“ nochmals reduziert werden. Hierbei wird die kurze Trennstrecke zwischen dem Detektor und dem Kapillarende genutzt.

#### Die CPC-Konzentration ist über einen großen Arbeitsbereich linear kalibrierbar [11].

Für die Bestimmung von CPC in diversen Darreichungsformen wurden frei verkäufliche Produkte verwendet. Da die CE eine sehr gute Matrixverträglichkeit aufweist, bestand die Probenvorbereitung lediglich aus einem Verdünnungsschritt mit Reinstwasser.

Neben CPC können dabei simultan auch andere Probenbestandteile wie Lidocain oder Benzocain analysiert werden (Abbildung 4). Da CPC sowohl bei 254 nm als auch bei 200 nm nachweisstark bestimmbar ist, kann die Wellenlänge nach Bedarf auf die optimale Detektion anderer Inhaltsstoffe abgestimmt werden, wie das Beispiel für Saccharin zeigt.

Analytisch gesehen ist die CE also ein hilfreiches Mittel, um die Konzentration von CPC und anderen Tensiden in diversen pharmazeutischen Produkten zu untersuchen [11]. Weiterhin kann die CE zur Reinheitskontrolle des Wirkstoffes verwendet werden.

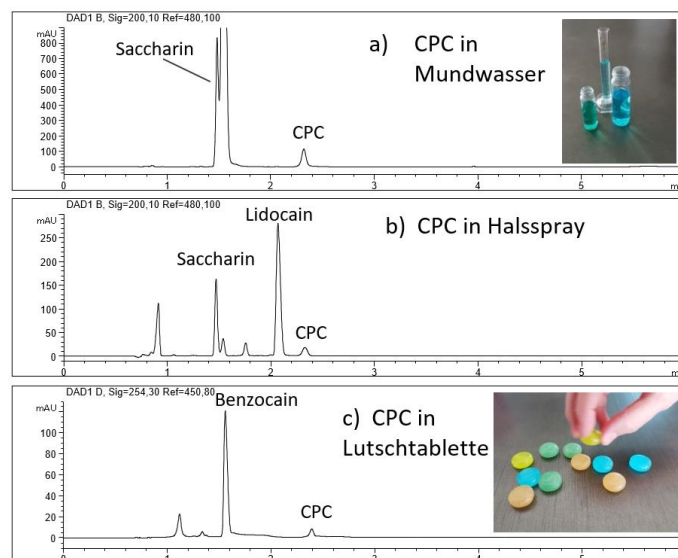


Abb. 4: CPC in diversen Proben

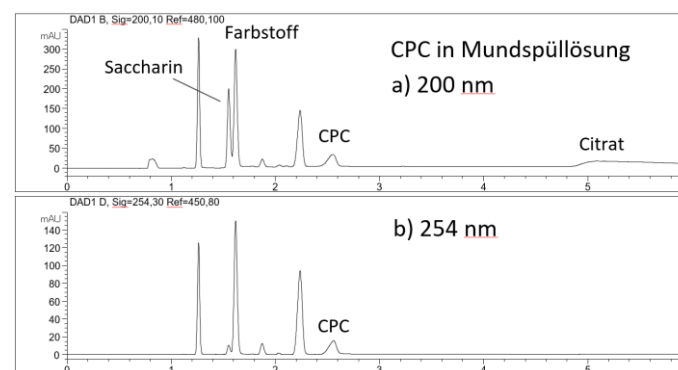


Abb. 5: CPC in Mundspüllösung bei verschiedenen Wellenlängen

Was nun die Rolle von CPC bei der Bekämpfung des aktuellen und von zukünftigen Viren betrifft, so kann man auf die Ergebnisse der laufenden Studien gespannt sein. Es ist aber schon jetzt erwiesen, dass die Viruslast im Mundraum zumindest kurzzeitig durch Gurgeln mit CPC-haltiger Lösung gesenkt werden kann. Wenn man unterwegs ist, ist Gurgeln eventuell nicht immer möglich. Eine „Gurgeln-to-Go“-Lösung bieten dann vielleicht entsprechende Halssprays oder Lutschpastillen.

#### Literatur

Downloads vom 24.02.2021:

[1] Mukherjee, P.K., Esper, F., Buchheit, K. et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections.* *BMC Infect Dis* 17, 74 (2017).

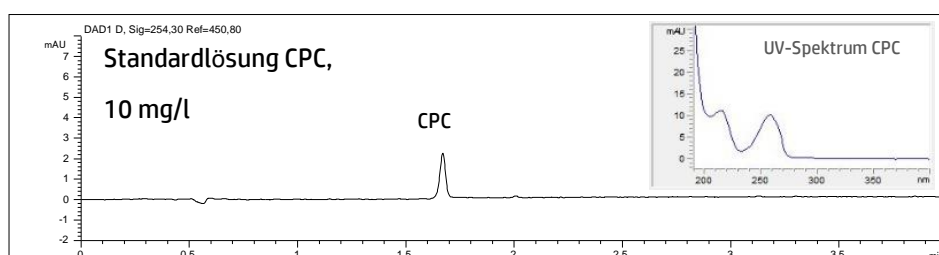


Abb. 3: CPC als Analyt

- [2] Popkin DL, Zilka S, Dimaano M, Fujioka H, Rackley C, Salata R, Griffith A, Mukherjee PK, Ghannoum MA, Esper F. *Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. Pathogens and Immunity.* 2017;2(2):253-69.
- [3] Baker, N., Williams, A.J., Tropsha, A. et al. *Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19. Pharm Res* 37, 104 (2020).
- [4] Xu, H., Zhong, L., Deng, J. et al. *High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci* 12, 8 (2020).
- [5] Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W. et al. *Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature* 581, 465–469
- [6] T.L. Meister, Y. Brüggemann, D. Todt, C. Conzelmann, J.A. Müller et al. *Virucidal Efficacy of Different Oral Rinses Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, The Journal of Infectious Diseases, Volume 223, Issue 3, 1 February 2021, Page 541,*
- [7] A. Vergara-Buenaventura, C. Castro-Ruiz, *Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry, British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Volume 58, Issue 8, 2020, Pages 924-927.*
- [8] Jiansong Wang, Jinrong Lu, Lingxia Zhang, Yuzhu Hu, *Determination of cetylpyridinium chloride and tetracaine hydrochloride in buccal tablets by RP-HPLC, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 32, Issue 2, 2003, Pages 381-386.*
- [9] Nada S. Abdelwahab, Nouruddin W. Ali, M. Abdelkawy, Aml A. Emam, *Validated RP-HPLC and TLC-Densitometric Methods for Analysis of Ternary Mixture of Cetylpyridinium Chloride, Chlorocresol and Lidocaine in Oral Antiseptic Formulation, Journal of Chromatographic Science, Volume 54, Issue 3, 1 March 2016, Pages 318–325.*
- [10] Katja Heinig, Carla Vogt, Gerhard Werner, *Separation of ionic and neutral surfactants by capillary electrophoresis and high-performance liquid chromatography, Journal of Chromatography A, Volume 745, Issues 1–2, 1996, Pages 281-292.*
- [11] [kapillarelektrophorese.eu](http://kapillarelektrophorese.eu)