

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

УДК 542.8-543.4

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-14>

О. В. Бевз¹ <https://orcid.org/0000-0002-7695-3612>
О. В. Криванич² <https://orcid.org/0000-0001-5787-6482>
І. А. Сич¹ <https://orcid.org/0000-0001-9540-7038>
І. Ю. Стан² <https://orcid.org/0000-0001-8404-936X>
Н. Ю. Бевз³ <https://orcid.org/0000-0002-7259-8908>
Л. О. Перехода³ <https://orcid.org/0000-0002-8498-331X>

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БЕНЗАЛКОНІЮ ХЛОРИДУ
У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ¹ ТОВ «БЕРКАНА+», Харків, Україна² ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна³ Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 542.8-543.4

О. В. Бевз¹, О. В. Криванич², І. А. Сич¹, І. Ю. Стан², Н. Ю. Бевз³, Л. О. Перехода³
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БЕНЗАЛКОНІЮ ХЛОРИДУ В ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ

¹ ТОВ «БЕРКАНА+», Харків, Україна² ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна³ Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Статтю присвячено розробці спектрофотометричної методики кількісного визначення бензалконію хлориду як основного й допоміжного інгредієнта у складі фармацевтичних препаратів у формі супозиторій, спрею для носа та гелю екстемпорального виготовлення. Запропоновано як середовище розчинення використовувати воду, підкислену 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до рН 4,0. Експериментальним шляхом для проведення кількісного визначення вибрано аналітичну довжину хвилі за 263 нм. Методика була апробована на зразках супозиторій, гелю та спрею для носа та характеризується правильністю, прецизійністю, лінійністю з межами визначення та кількісного визначення бензалконію хлориду на рівні 0,5 мкг/мл та 2,0 мкг/мл відповідно, а також екологічність, що демонструє її придатність для завдань фармацевтичного аналізу.

Ключові слова: бензалконію хлорид, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні, валідаційні характеристики, аналітичний калькулятор зеленості (AGREE).

UDC 542.8-543.4

O. V. Bevz¹, O. V. Kryvanych², I. A. Sych¹, I. Yu. Stan², N. Yu. Bevz³, L. O. Perekhoda³
SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF BENZALKONIUM CHLORIDE IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

¹ LLC "BERKANA+", Kharkiv, Ukraine² State University "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine³ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Benzalkonium chloride is a quaternary ammonium compound widely used in the manufacture of pharmaceuticals. Revised quality requirements and an expanding range of benzalkonium chloride products lead to a review of existing analysis methods and the development of optimal ones for each manufacturer.

The aim of the study is to optimize and validate a spectrophotometric method for the quantitative determination of benzalkonium chloride in pharmaceutical preparations such as suppositories, nasal sprays and extemporaneously prepared gels.

Materials and methods. Benzalkonium chloride was determined in samples using UV spectrophotometry on a SHIMADZU-2600 spectrophotometer (Shimadzu, Japan) with UV-Probe 2.33 software. For method development, a 10% benzalkonium chloride solution was used, with testing samples prepared in water acidified to pH 4.0 with 0.1 M hydrochloric acid. The validation of the method was performed according to ICH Q2R guidelines and the State Pharmacopoeia of Ukraine. The method was tested on "PHARMATEX" vaginal suppositories, "Zinc Oxide Gel 10%", and "Aqua Di Mare Sea Water" nasal spray.

Results The absorption spectra of benzalkonium chloride water acidified with 0.1M hydrochloric acid solution to pH 4.0 displayed characteristic peaks at 257 nm, 263 nm, and 268 nm. The most linear and reproducible results were observed at 263 nm. The validated method

© О. В. Бевз, О. В. Криванич, І. А. Сич та ін., 2025



Стаття поширюється на умовах ліцензії

demonstrated high correlation coefficients ($r > 0.9995$) across a concentration range of 1.6–2.4 $\mu\text{g/ml}$ of benzalkonium chloride. Analytical performance met all acceptance criteria for accuracy and precision. The method proved effective for determining benzalkonium chloride concentrations in pharmaceutical formulations with minimal sample preparation.

The developed spectrophotometric method is simple, cost-effective, and reliable for routine benzalkonium chloride determination in pharmaceutical products. It ensures compliance with regulatory standards and safeguards patient safety.

Keywords: benzalkonium chloride, UV-spectrophotometry, validation parameters, analytical greenness calculator (AGREE).

Вступ. Бензалконію хлорид (алкілбензилдиметиламонію хлорид, бензил С8-18-алкілдиметил хлориди) є четвертинною амонієвою сполукою (рис. 1), що належить до класу катіонних поверхнево-активних речовин і має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів, також проявляє протигрибкові та противірусні властивості [1].

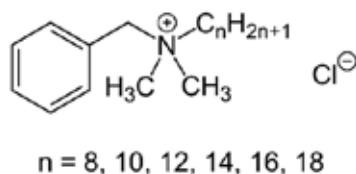


Рис. 1. Структурна формула бензалконію хлориду

Бензалконію хлорид використовується в медичній практиці з 1935 року і міститься у складі рецептурних і безрецептурних фармацевтичних препаратів. Значна кількість виробників вибирають бензалконію хлорид завдяки його стабільності, високій антибактеріальній активності й використовують як консервант у лікарських засобах, медичних виробках та засобах профілактично-гігієнічних у формі очних крапель, спреїв назальних, гелів, мазей, кремів, супозиторій тощо [2, 3].

Однак, як і багато інших речовин, бензалконію хлорид не позбавлений побічних дій. Доведено, що компонент безпечний як антимікробний засіб у концентраціях до 0,1 %. Проте завищені концентрації цієї речовини можуть викликати подразнення слизових оболонок, алергічні реакції та токсичні ефекти, що особливо небезпечно в разі тривалого застосування препаратів із цим активним фармацевтичним інгредієнтом. Згідно з Регламентом Європейського Парламенту та Ради (ЄС) № 1272/2008, четвертинні амонієві сполуки, бензил С8-18-алкілдиметил хлориди належать до 4-го класу гострої токсичності, 1%-й розчин субстанції здатен викликати гостру токсичність за перорального застосування та ерозію / подразнення шкіри за дермального використання [4]. На сьогодні бензалконію хлорид використовується як допоміжна речовина у складі 70 % офтальмологічних засобів і може спричиняти цитотоксичне пошкодження епітеліальних клітин кон'юнктиви та рогівки, що призводить до появи ознак і симптомів захворювання поверхні ока [5]. У назальних препаратах ця речовина може призводити до сухості слизової оболонки, порушення функції війчастого епітелію та медикаментозного риніту [6]. Важливо також враховувати, що і разі частого застосування можливе всмоктування бензалконію хлориду в системний кровообіг, що підвищує ризик системної токсичності [7]. У зв'язку із цим контроль концентрації бензалконію хлориду є критично важливим для забезпечення ефективності та безпеки лікарських засобів. Недостатня увага до цього аспекту

може спричинити серйозні наслідки для пацієнтів, особливо серед уразливих груп, як-от діти чи люди із хронічними захворюваннями та поважного віку.

Для визначення бензалконію хлориду в розчині провідні фармакопеї світу (Європейська фармакопея [8] та Британська фармакопея [9]) рекомендують метод двофазного йодометричного титрування в середовищі метиленхлориду або хлороформу. Цей метод характеризується багатостадійністю, і в разі перенесення його в аналіз фармацевтичних препаратів інші складові можуть вносити вклад в отримані результати. Відповідно до монографії на розчин бензалконію хлориду у Фармакопеї США [10], кількісне визначення активного компонента проводять методом рідинної хроматографії. Крім цих методів, науковцями розроблені методики газової хроматографії [11], хромато-мас-спектрометрії [12], водного та неводного капілярного електрофорезу [13], надвисокоєфективної рідинної хроматографічної квадрупольної / електростатичної польової орбітрапної мас-спектрометрії високої роздільної здатності [14] та різні варіації спектрофотометричних визначень [15].

Таким чином, існує гостра потреба у створенні валідованих методик, які дадуть можливість точно визначати вміст бензалконію хлориду у складі фармацевтичних препаратів відповідно до нормативних вимог і для мінімізації потенційних побічних ефектів. Це новий виклик для лабораторій контролю якості, особливо підприємств, які займаються виготовленням продукції партіями 1000–3000 упаковок, оскільки велика кількість зразків для аналізу створює додаткові затрати. Тому виникає потреба у використанні, з одного боку, простих і дешевих, а з іншого – точних і коректних методів аналізу.

Мета дослідження – підібрати, оптимізувати та валідувати спектрофотометричну методику кількісного визначення бензалконію хлориду в зразках фармацевтичних препаратів у формі супозиторій, гелю та спрею для носа з погляду доступності, специфічності й екологічності.

Матеріали та методи дослідження. Проведення визначення бензалконію хлориду в зразках проводили методом спектрофотометрії в ультрафіолетовому діапазоні на спектрофотометрі SHIMADZU-2600 (Shimadzu, Японія) з програмним забезпеченням UV-Probe 2.33. Усі вимірювання абсорбції проводили за +20 °С.

Наважки зразків зважували на електронних вагах Radwag AS 120.R2 (Radwag, Польща). рН розчинів доводили до потрібного значення з використанням рН-метра ADWA AD1030 з рН-електродом AD1131B (ADWA, Угорщина).

Розчини готували із застосуванням лабораторного посуду класу точності А.

Для розробки методики використовували СЗ бензалконію хлорид (10%-й розчин (PHR1371, Sigma-

Aldrich). Для приготування випробовуваних зразків як середовище розчинення використовували воду, підкислену 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до pH 4,0. Характер спектра вивчали в діапазоні 220 нм – 280 нм на тлі води, підкисленої 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до pH 4,0.

Валідацію спектрофотометричної методики кількісного визначення бензалконію хлориду в об'єктах дослідження проводили відповідно до статті 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань» Державної Фармакопеї України [16] за такими параметрами: правильність, прецизійність, специфічність, межа виявлення, межа кількісного визначення, лінійність та діапазон застосування.

Методика була апробована на зразках фармацевтичного препарату «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні (с. U431B, «Юнітед Ліквід Мануфактурінг», Франція), екстемпорального засобу «Гель цинку оксиду 10 %» (дата виготовлення 16.10.2024, ТОВ «Аптека Павлова», Україна) та засобу гігієнічно-профілактичного «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа (с. 130324, ТОВ «БЕРКАНА+», Україна).

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі вивчення спектральних характеристик бензалконію хлориду в середовищі води, підкисленої 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої, були приготувані розчини в діапазоні концентрацій 0,5–5,0 мкг/мл (рис. 2).

Встановлено, що абсорбційні спектри поглинання розчинів бензалконію хлориду в кислому середовищі характеризуються наявністю трьох максимумів за довжини хвиль 257, 263 та 268 нм. Наявність саме таких специфічних максимумів Європейська фармакопея [8] та Британська фармакопея [9] рекомендують використовувати для ідентифікації бензалконію хлориду (максимуми повинні спостерігатися за (257 ± 2) нм, (263 ± 2) нм, (269 ± 2) нм).

Для вибору аналітичної довжини хвилі було вивчено підпорядкованість розчинів бензалконію хло-

риду в зазначених максимумах основному закону світлопоглинання (рис. 3).

Як аналітичну довжину хвилі вибрано максимум за довжини хвиль 263 нм, за якого спостерігається найкраща підпорядкованість основному закону світлопоглинання ($R^2 = 0,9997$).

Вибрані об'єкти дослідження містять бензалконію хлориду в концентраціях від 0,2 до 18,9 мг/мл залежно від його призначення – або у складі засобу як діючої речовини, або як допоміжний антимікробний консервант. Для зменшення пробопідготовки та невизначеності результату запропоновано проводити одне розведення досліджуваних засобів 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до pH 4,0, до отримання 2,0 мкг/мл розчину бензалконію хлориду, за якого оптична густина становитиме на рівні 0,460.

Тому для перенесення методики для аналізу об'єктів досліджень було вивчено лінійність модельних випробовуваних розчинів у середовищі води, підкисленої 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до pH 4,0 в межах діапазону концентрації бензалконію хлориду від 1,6 до 2,4 мкг/мл (рис. 4, табл. 1).

Високе значення коефіцієнта кореляції (r) бензалконію хлориду задовольняє вимогам критерію прийнятності ($r = 0,9981$) і підтверджує лінійність залежності між взятою і знайденою кількістю речовини в діапазоні концентрацій від 80 до 120 % відносно її номінального вмісту у випробовуваних розчинах препаратів.

Оцінку правильності та прецизійності досліджували на розчинах з концентраціями бензалконію хлориду, які відповідають 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 % і 120 % від їх номінальної концентрації у випробовуваному розчині (табл. 2).

Як видно з даних, представлених у таблиці 3, вимоги до внутрішньолабораторної прецизійності для методики кількісного визначення бензалконію хлориду в модельних розчинах усіх об'єктів дослідження виконуються. Методика кількісного визначення бензалконію хлориду характеризується достатньою правиль-

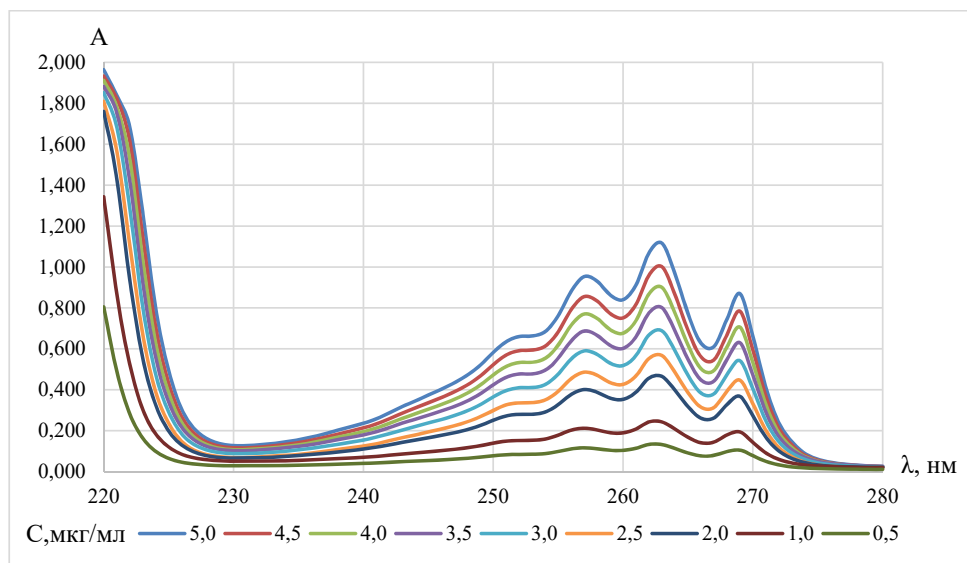
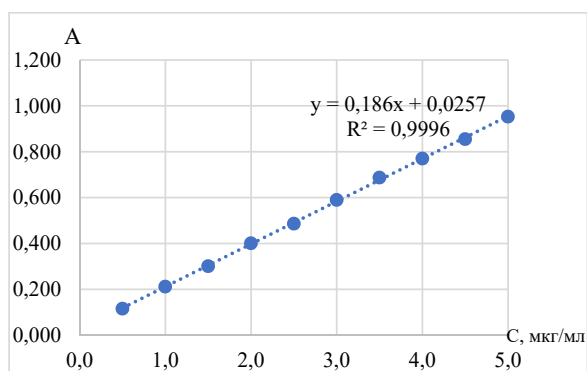
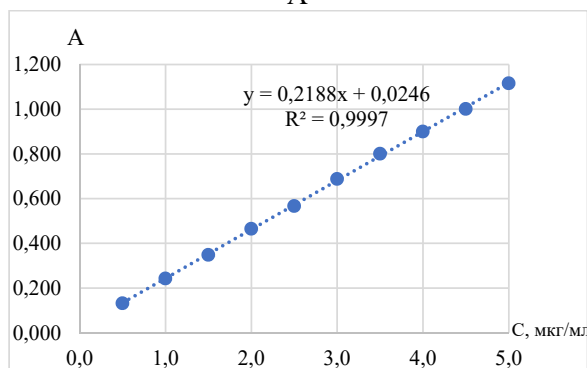


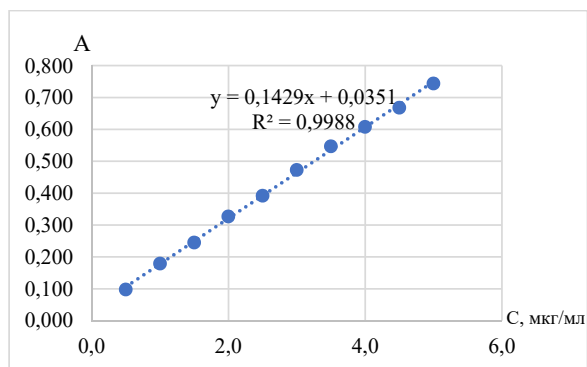
Рис. 2. Електронні спектри розчинів 0,5–5,0 мкг/мл бензалконію хлориду в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (pH 4,0)



А



Б



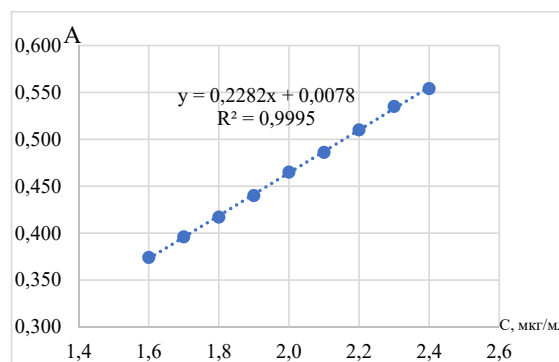
В

Рис. 3. Підпорядкованість досліджуваних розчинів бензалконію хлориду основному закону світлопоглинання в максимумах світлопоглинання: А – за 257 нм, Б – за 263 нм, В – за 268 нм

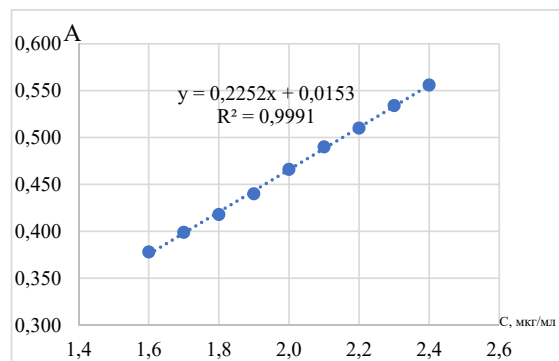
ністю та збіжністю (прецизійністю) в усьому діапазоні концентрацій (від 80 до 120 %) і є коректною.

Підтвердження робастності здійснювали зміною рН середовища ($\pm 0,3$), часу між приготуванням розчину та проведенням визначення (до 60 хв), температури (± 5 °C). Було визначено, що розчини є стабільними впродовж 60 хв та вивчені змінні не впливають на характер спектра та достовірність отриманих результатів.

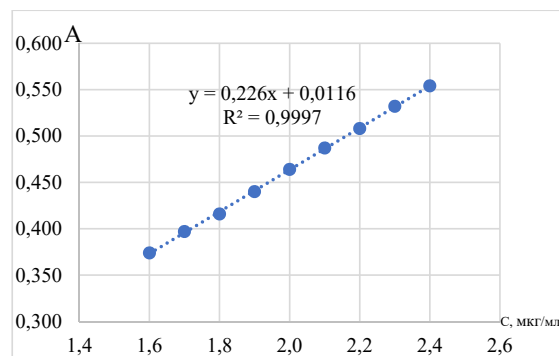
За результатами проведених досліджень визначено межу визначення бензалконію хлориду на рівні 0,5 мкг/мл та межу кількісного визначення – 2,0 мкг/мл у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої з рН 4,0.



А



Б



В

Рис. 4. Графік лінійної залежності абсорбції від концентрації розчинів бензалконію хлориду в модельних розчинах в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої: А – фармацевтичного препарату «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні, Б – екстемпорального засобу «Гель цинку оксиду 10 %», В – засобу гігієнічно-профілактичного «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа

Також методика характеризується надзвичайною екологічністю (рис. 5) порівняно з фармакопейними методиками.

Як демонструють результати дослідження, запропонована методика спектрофотометричного визначення бензалконію хлориду підходить для завдань фармацевтичного аналізу для визначення компонента у складі супозиторій, гелю та спрею назального, також може бути використана для інших лікарських форм після вивчення відповідних валідаційних

Таблиця 1

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації бензалконію хлориду від його введеної концентрації в нормалізованих координатах

Параметри	Значення	Критерій прийнятності	Висновки
Фармацевтичний препарат «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні			
b	0,9892		
S _b	0,0067		
a	0,8124	≤ 2,60	Відповідає критерію
S _a	0,6729		
S ₀	0,2585	≤ 0,845	Відповідає критерію
r	0,9998	> 0,9981	Відповідає критерію
Екстемпоральний фармацевтичний препарат «Гель цинку оксиду 10 %»			
b	0,9685		
S _b	0,0104		
a	2,2975	≤ 2,60	Відповідає критерію
S _a	1,0471		
S ₀	0,4022	≤ 0,845	Відповідає критерію
r	0,9995	> 0,9981	Відповідає критерію
Засіб гігієнічно-профілактичний «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа			
b	0,9720		
S _b	0,0064		
a	2,4851	≤ 2,60	Відповідає критерію
S _a	0,6451		
S ₀	0,2478	≤ 0,8450	Відповідає критерію
r	0,9998	> 0,9981	Відповідає критерію

Таблиця 2

Результати кількісного визначення бензалконію хлориду в модельних розчинах досліджуваних зразків

№	Концентрація бензалконію хлориду в досліджуваному розчині, мкг/мл	Абсорбція за 263 нм	Введено вміст, %	Знайдено вміст, %
Фармацевтичний препарат «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні				
1	1,6	0,372	80,00	80,00
2	1,7	0,395	85,00	84,95
3	1,8	0,417	90,00	89,68
4	1,9	0,440	95,00	94,62
5	2,0	0,465	100,00	100,00
6	2,1	0,486	105,00	104,52
7	2,2	0,510	110,00	109,68
8	2,3	0,535	115,00	115,05
9	2,4	0,554	120,00	119,14
Екстемпоральний фармацевтичний препарат «Гель цинку оксиду 10 %»				
1	1,6	0,378	80,00	81,29
2	1,7	0,399	85,00	85,81
3	1,8	0,418	90,00	89,89
4	1,9	0,440	95,00	94,62
5	2,0	0,466	100,00	100,22
6	2,1	0,490	105,00	105,38
7	2,2	0,510	110,00	109,68
8	2,3	0,534	115,00	114,84
9	2,4	0,556	120,00	119,57
Засіб гігієнічно-профілактичний «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа				
1	1,6	0,374	80,00	80,43
2	1,7	0,397	85,00	85,38
3	1,8	0,416	90,00	89,46
4	1,9	0,440	95,00	94,62
5	2,0	0,464	100,00	99,78
6	2,1	0,487	105,00	104,73
7	2,2	0,508	110,00	109,25
8	2,3	0,532	115,00	114,41
9	2,4	0,554	120,00	119,14

Результати перевірки правильності та прецизійності

Параметр	Значення	Вимоги до статистичної незначущості	Вимоги до практичної незначущості	Виконання критерію
Фармацевтичний препарат «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні				
$ \bar{Z} - 100 $	0,04	$\leq 0,35$	$\leq 0,51$	Виконується за двома критеріями
Δ_{intra}	0,49	$\leq 1,6$	–	Виконується
Екстемпоральний фармацевтичний препарат «Гель цинку оксиду 10 %»				
$ \bar{Z} - 100 $	0,27	$\leq 0,35$	$\leq 0,51$	Виконується за двома критеріями
Δ_{intra}	1,29	$\leq 1,6$	–	Виконується
Засіб гігієнічно-профілактичний «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа				
$ \bar{Z} - 100 $	0,12	$\leq 0,35$	$\leq 0,51$	Виконується за двома критеріями
Δ_{intra}	0,88	$\leq 1,6$	–	Виконується

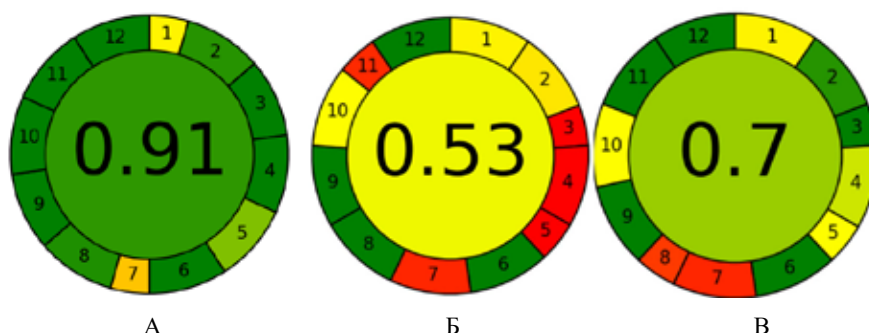


Рис. 5. Аналітична шкала AGREE дослідження бензалконію хлориду: А – запропонованою спектрофотометричною методикою, Б – титриметричним методом згідно з монографією Європейської фармакопеї [8] та Британської фармакопеї [9], В – методом рідинної хроматографії за методикою монографії Фармакопеї США [10]

характеристик. Методика є доступною, екологічною, не потребує спеціальних реактивів і дороговартісного обладнання.

Висновки. Запропоновано умови проведення визначення бензалконію хлориду як активного та допоміжного компонента фармацевтичних препаратів у формі супозиторій, гелю та спрею назального, що спрямовані на забезпечення ефективності та безпеки досліджуваних об'єктів шляхом запровадження в рутинний аналіз об'єктів дослідження.

Як середовище розчинення запропоновано використовувати воду, підкислену 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до рН 4,0, за якого спектр характеризується наявністю трьох характерних максимумів абсорбції за (257 ± 2) нм, (263 ± 2) нм, (269 ± 2) нм), що

можна використовувати для ідентифікації компонента у складі фармацевтичних препаратів.

Для кількісного визначення обґрунтовано вибір проведення дослідження за 263 нм, здійснено апробацію методики на зразках фармацевтичного препарату «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні, екстемпорального засобу «Гель цинку оксиду 10 %» та засобу гігієнічно-профілактичного «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа. Методика характеризується правильністю, прецизійністю, лінійністю з межами виявлення та кількісного визначення бензалконію хлориду на рівні 0,5 мкг/мл та 2,0 мкг/мл відповідно, а також екологічністю, що демонструє її придатність для проведення кількісного визначення бензалконію хлориду у складі фармацевтичних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

- Vereshchagin AN, Frolov NA, Egorova KS, Seitkalieva MM, Ananikov VP. Quaternary Ammonium Compounds (QACs) and Ionic Liquids (ILs) as Biocides: From Simple Antiseptics to Tunable Antimicrobials. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13): 6793. DOI: 10.3390/ijms22136793.
- Merchel B, Tagkopoulou I. Benzalkonium Chlorides: Uses, Regulatory Status, and Microbial Resistance. *Appl Environ Microbiol.* 2019; 85(13): e00377–19. DOI: 10.1128/AEM.00377-19.
- Pelexh I, Dilai N, Bilous S, Vildanova R, Shulha O. The study of PS biocomplex as a promising antimicrobial preservative in compositions of medicinal and cosmetic products. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2017; 3(7): 11–14. DOI: 10.15587/2519-4852.2017.103442.
- Regulation (EC) № 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing. Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC,

- and amending Regulation (EC) № 1907/2006 (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Union*, 2008: L353/1-L353/1355. Available from: <https://www.reach-compliance.eu/english/legislation/docs/launchers/CLP/launch-CLP-2008-1272-EC-ANNEX-VI.html> (appeal dated 16.01.2025).
5. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, Vantipalli S. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)*. 2022; 36(2): 361–368. DOI: 10.1038/s41433-021-01668-x.
 6. Choi HY, Lee YH, Lim CH, et al. Assessment of respiratory and systemic toxicity of Benzalkonium chloride following a 14-day inhalation study in rats. Part Fibre Toxicol. 2020; 17(1): 5. DOI: 10.1186/s12989-020-0339-8.
 7. Hedengran A, Steensberg AT, Virgili G, Azuara-Blanco A, Kolko M. Efficacy and safety evaluation of benzalkonium chloride preserved eye-drops compared with alternatively preserved and preservative-free eye-drops in the treatment of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104(11): 1512–1518. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315623.
 8. European Pharmacopoeia. 10th ed. Vol. III. Starbourg: Council of Europe, 2020. P. 2161–2162. <https://www.webofpharma.com/2021/03/ep-10-european-pharmacopoeia-10th.html> (appeal dated 07.01.2025).
 9. British Pharmacopoeia. 11th ed. London: TSO, 2023. 3445 p. <https://www.edqm.eu/en/web/edqm/european-pharmacopoeia-ph-eur-11th-edition> (appeal dated 07.01.2025).
 10. The United States Pharmacopoeia. Maryland: North Bethesda, 2023. 1820 p.
 11. Smolinska M, Ostapiv R, Yurkevych M, et al. Determination of Benzalkonium Chloride in a Disinfectant by UV Spectrophotometry and Gas and High-Performance Liquid Chromatography: Validation, Comparison of Characteristics, and Economic Feasibility, *International Journal of Analytical Chemistry*, 2022: 2932634. DOI: 10.1155/2022/2932634.
 12. Bertuzzi T, Pietri A. Determination of Benzalkonium Homologues and Didecyldimethylammonium in Powdered and Liquid Milk for Infants by Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography–Mass Spectrometry. *Food Analytical Methods*. 2014; 7(6): 1278–1284. DOI: 10.1007/s12161-013-9745-y.
 13. Yao K, Jiang R, Wang P, Zhang J, Shao B, Ding X. Comparison of aqueous and non-aqueous capillary electrophoresis for the determination of four benzalkonium chloride homologues in compound chemical disinfectants. *Heliyon*. 2024; 10(11): e31797. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e31797.
 14. Dong Huijun, Ma Tianyi, Li Yi, Bai Xueshan, Dong Jianfang, Zhang Lu. Determination of Three Benzalkonium Chloride Homologues in Environmental Water by Ultra High Performance Liquid Chromatography – Quadrupole/Electrostatic Field Orbitrap High Resolution Mass Spectrometry. *Rock and Mineral Analysis*, 2022; 41(6): 1050–1059. DOI: 10.15898/j.cnki.11-2131/td.202201190015.
 15. Smolinska M, Ostapiv R, Yurkevych M, et al. Determination of Benzalkonium Chloride in a Disinfectant by UV Spectrophotometry and Gas and High-Performance Liquid Chromatography: Validation, Comparison of Characteristics, and Economic Feasibility. *Int J Anal Chem*. 2022: 2932634. DOI: 10.1155/2022/2932634.
 16. State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. 2nd ed. Supp. 7 (Vol. 2). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. 2024. 424 p. (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 07.01.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування bevz.helen@gmail.com