

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра фармацевтической химии**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
на тему: «**ВОЗМОЖНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА АНТИСЕПТИКОВ
РАЗНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП**»

Выполнил: соискатель высшего образования группы
Фм18(5,0д)і-11
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Суфиян БУХАССАНА

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры фармацевтической химии, к.хим.н.,
доцент Ольга ГОРОХОВА

Рецензент: заведующий кафедрой аналитической
химии и аналитической токсикологии, д.фарм.н.,
профессор Сергей КОЛЕСНИК

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

Работа посвящена особенностям методов анализа и выявления возможных методов антисептиков разных групп для внедрения в разработку потенциальных методик контроля качества. Работа состоит из введения, трех разделов, выводов, списка использованной литературы, которая включает 61 наименование. Содержание работы изложено на 53 страницах машинописного текста и содержит 4 таблицы и 20 рисунков.

Ключевые слова: антисептические средства, Хлоргексидина биглюконат, Повидон-йод, Фенол, параметры качества, методы анализа.

ANNOTATION

The work is devoted to the peculiarities of analysis methods and the identification of possible methods of antiseptics of different groups for implementation in the development of potential quality control methods. The work consists of an introduction, three sections, conclusions, a list of references, which includes 61 titles. The content of the work is set out on 53 pages of typewritten text and contains 4 tables and 20 figures.

Key words: antiseptic agents, Chlorhexidine bigluconate, Povidone-iodine, Phenol, quality parameters, methods of analysis.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. АНТИСЕПТИКИ - ЭФФЕКТИВНЫЙ КЛАСС АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ. МЕТОДЫ АНАЛИЗА АНТИСЕПТИКОВ РАЗНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	7
1.1. Общая характеристика и классификация антисептических средств	13
1.2. Методы анализа антисептиков разных химических групп	
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1.....	32
РАЗДЕЛ. 2. ХАРАКТЕРИСТИКА И АРГУМЕНТАЦИЯ ВЫБОРА ОБЪЕКТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	33
2.1. Объекты исследований, характеристика структур.	36
2.2. Фармакопейные физико-химические методы	
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2.....	40
РАЗДЕЛ 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИЗ ГРУППЫ АНТИСЕПТИКОВ.	41
3.1. Идентификация и количественное определение лекарственных форм на основе хлоргексидина биглюконата	48
3.2. Идентификация и количественное определение лекарственных форм на основе повидон йода	52
3.3. Идентификация и количественное определение лекарственных форм на основе фенола	
ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3.....	52
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	53
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	54
ПРИЛОЖЕНИЕ	61

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Использование антисептических средств значительно возросло в различных медицинских и профессиональных учреждениях, в торговле и гастрономии, а также в домашних условиях из-за их противовирусных свойств относительно тяжелого острого респираторного синдрома корона вируса 2 (SARS-CoV-2) во время все еще продолжающейся пандемии корона вирусной болезни 2019 (COVID-19). Также применение этого класса средств широко используется потребителями для предотвращения инфицирования в период сезонных простудных заболеваний и гриппа. В связи с такой популярностью применения очень важным является аспект изучения качества этой группы средств, так как появления дешевых аналогов многих антисептиков в последнее время свидетельствует о применении некачественных субстанций или фальсификатов. Это может привести к нежелательным побочным явлениям, а именно: раздражающее действие на дыхательную систему, кожу и глаза, широкое и иногда чрезмерное использование приводило к увеличению количества сообщений об отравлениях, а также о пероральном неправильном использовании антисептика, иногда связанных с серьезными последствиями. Еще одним аспектом недоброкачественности, кроме определения подлинности активных ингредиентов, является его количественное содержание, которое должно соответствовать заявленному в нормативной документации или сертификатах качества. Несоответствие этого параметра может привести к снижению противомикробных и противовирусных свойств используемых антисептиков. Поэтому изучение существующих и возможных методов контроля качества известных антисептических средств является актуальным исследованием.

Целью работы является особенности методов анализа и выявления возможных методов антисептиков разных групп с целью внедрения в разработку потенциальных методик контроля качества.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи**:

- Аргументировать выбор объектов исследования.
- Провести сравнительную характеристику фармакопейных методов анализа активных антисептических ингредиентов: хлоргексидина биглюконата, повидон йода и фенола.
- Предложить оптимальные методы анализа лекарственных форм исследуемых объектов для внедрения в разработку потенциальных методик контроля качества.

Объект исследования. Антисептики разных групп: повидон-йод, хлоргексидин биглюконат и фенол.

Предмет исследования – методики контроля качества монографий Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), Европейской (Ph. Eur.) и Американской фармакопей (U.S.P.).

Методы исследования. Фармакопейные методы анализа.

Практическое значение полученных результатов. В качестве объектов для исследования были выбраны антисептические средства на основе Хлоргексидина Повидон-йода и Фенола, которые имеют широкое применение в дерматологии, стоматологии, хирургии, а также в повседневной жизни для лечения ран, дезинфекции кожи и ротовой полости.

В связи с внедрением в аналитические и фармакопейные методики контроля качества современных инструментальных методов, нами были систематизированы и описаны фармакопейные физико-химические методы, которые могут быть использованы для идентификации и количественного определения исследуемых объектов. Для характеристики методов анализа лекарственных форм на основе Хлоргексидина биглюконата, Повидон йода и Фенола были использованы монографии Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), Европейской (Ph. Eur.) и Американской фармакопей (U.S.P.). Полученные данные идентификации и количественного определения активных ингредиентов Хлоргексидина биглюконата, Повидона йода и Фенола в исследуемых лекарственных формах могут быть использованы для внедрения в разработку методик контроля качества антисептических средств

на основе исследуемых агентов.

Апробация результатов исследования и публикации. Результаты исследований были представлены в виде тезисов на XXIX международной научно практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», по результатам конференции были получены Сертификат участника и Грамота за участие в секционном заседании студенческого научного общества кафедры фармацевтической химии.

Структура и объем квалификационной работы. Выпускная работа состоит из введения, обзора литературы, раздела аналитико-исследовательской аргументации объектов и методов исследований, раздела экспериментальных исследований, выводов, списка использованной литературы. Общий объем работы составляет 53 стр. Работа иллюстрирована, 4 таблицами, 20 рисунками. Список использованной литературы включает 61 наименование.

РАЗДЕЛ 1. АНТИСЕПТИКИ - ЭФФЕКТИВНЫЙ КЛАСС АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ. МЕТОДЫ АНАЛИЗА АНТИСЕПТИКОВ РАЗНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общая характеристика и классификация антисептических средств

Антисептик – это химическое средство, которое замедляет или останавливает рост микроорганизмов на внешних поверхностях тела (живых тканях) и помогает предотвратить инфицирование. Антисептики отличаются от антибиотиков, которые направлены на уничтожение микроорганизмов внутри организма; и от дезинфектантов, уничтожающих микроорганизмы, находящиеся на неодушевленных объектах [1].

Антисептические средства проявляют противомикробное и противопаразитарное действие, в отличие от химиотерапевтических средств, оно является не специфичным. То есть они действуют губительно не только на клетки микроорганизмов, но и в отношении клеток человеческого организма. В зависимости от концентрации они оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие. Некоторые антисептические средства не проявляют высокой токсичности по отношению к тканям организма, поэтому иногда их условно можно отнести к химиотерапевтическим средствам [2].

В основе механизма действия препаратов этой группы лежат процессы инактивации или угнетения активности многих ферментных систем микроорганизмов, нарушения окислительно-восстановительных процессов, денатурации белков или дегидратации протоплазмы. Активность антисептиков зависит не только от концентрации активного ингредиента, а также от чувствительности возбудителя, температуры среды воздействия, наличия белка или других органических веществ [2].

Антисептики можно отнести к средствам дезинфекции кожи. Если кожа или слизистые повреждены, можно использовать антисептик, чтобы

очистить область и снизить вероятность заражения как условно-патогенными, нормальными или патогенными микроорганизмами. Антисептики ингибируют или уменьшают количество микроорганизмов путем химического воздействия или механического удаления [3-5].

Особенности и область применения антисептиков на примерах:

- Для мытья рук. На примере, растворов глюконата хлоргексидина и повидон-йода. Часто используют для обработки рук в больницах, поликлиниках и других медицинских учреждениях. Этиловый спирт в концентрациях большей 60% уничтожает патогены, такие как вирус SARS-CoV-19 [3].
- Предоперационная дезинфекция кожи. Антисептики применяют для очищения невредимой кожи перед хирургическими вмешательствах для уменьшения риска инфицирования места хирургического вмешательства или других процедурах, например, внутривенное канюлирование [4, 6].
- Для катеризации путем дезинфекции слизистых поверхностей мочевого пузыря, уретры или влагалища с помощью обработки и очищения соответствующей полости.
- Профилактика и лечение инфицированной кожи. Антисептики можно использовать для очищения загрязненных ссадин, порезов, ожогов, ран и укусов, в том числе при некоторых кожных заболеваниях, таких как атопический дерматит и акне [1, 7].
- Лечение инфекций ротовой полости. Область применения – инфекции горла и полости рта обрабатывают антисептическими таблетками, леденцами для горла, растворов и жидкостями для полоскания горла и и ротовой полости.
- В зависимости от концентрации активный ингредиент можно использовать как антисептик, так и дезинфицирующее средство. Раствор перекиси водорода (3-6%) применяют для очищения ран, а

такие же более сильные концентрированные растворы применяют в промышленности в качестве отбеливателей и окислителей [7, 8].

Антисептики можно классифицировать по их химическому строению. В таблице 1. перечислены обычно используемые группы антисептиков и некоторые примеры [9-25].

Таблица 1.1. Группы антисептиков, применение и примеры

Группы антисептиков	Применение	Примеры
Спирты	<ul style="list-style-type: none"> • Антисептическое средство для кожи 	<ul style="list-style-type: none"> • Спирт этиловый • Спирт изопропиловый
Четвертичные аммониевые соединения	<ul style="list-style-type: none"> • Антисептическое средство для кожи • Орошение • Консервант для глазных капель 	<ul style="list-style-type: none"> • Бензалкония хлорид • Цетримид • Метилбензетоний хлорид • Цеталкония хлорид • Цетилпиридиния хлорид • Дофанию хлорид • Демифена бромид
Хлоргексидин и другие дигуаниды	<ul style="list-style-type: none"> • Предоперационное средство для дезинфекции кожи • Лечение ран • Раздражение мочевого пузыря • Стоматологический антисептик в меньших концентрациях 	<ul style="list-style-type: none"> • Хлоргексидина глюконат • Хлоргексидина ацетат

Красители	<ul style="list-style-type: none"> • Антисептическое средство для кожи • Лечение ран • Лечение ожогов 	<ul style="list-style-type: none"> • Профлавин полусульфат • Трифенилметан • Бриллиантовый зеленый • Метиленовый синий • Фукорцин • Генцианвиолет
Галогены и галогенсодержащие соединения	<ul style="list-style-type: none"> • Антисептическое средство для кожи (в том числе передоперационный) • Лечение ран 	<ul style="list-style-type: none"> • Гипохлорит натрия • Хлорамин, • Йод, • Йодоформ • Повидон – йод
Окислители (Перекись и перманганат)	<ul style="list-style-type: none"> • Средство для очищения ран • Полоскание горла и полоскание рта • Орошение • Антисептическое средство для кожи 	<ul style="list-style-type: none"> • Раствор перекиси водорода • Раствор перманганата калия • Перекись бензоила
Фенолы, галогенпроизводные фенола,	<ul style="list-style-type: none"> • Антисептическое средство для кожи • Лечебное мыло и раствор 	<ul style="list-style-type: none"> • Фенол; • Резорцин; • Фенилсалицилата; • Хлоркрезол • Хлороксиленол • Хлорофен • Гексахлорофан/гексахлоропен (больше не доступен) • Триклозан (с 2016 года больше не доступен в безрецептурных антисептических средствах в США)
Производные хинолона	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение ран • пастилки для горла • Антисептическое средство 	<ul style="list-style-type: none"> • Гидроксихинолин сульфат • Гидроксихинолин сульфат калия • Хлорхинальдол

	для кожи	<ul style="list-style-type: none"> • Деквалиния хлорид • Диодгидроксихинолин
Альдегиды:	<ul style="list-style-type: none"> • Антисептическое средство для кожи • Орошение 	<ul style="list-style-type: none"> • Формальдегидный раствор; • Метенамин
Соли тяжелых металлов	<ul style="list-style-type: none"> • Разнообразное использование, например, дезинфекция кожи, лечение ран или укусов 	<ul style="list-style-type: none"> • препараты аргентума (аргентума нитрат, протаргол, колларгол); • препараты купрума (купрума сульфат); • препараты цинка (цинка сульфат, цинка оксид); • препараты ртути (ртути дихлорид);
Кислоты и щелочи:	<ul style="list-style-type: none"> • Антисептическое средство для кожи • Лечение ран 	<ul style="list-style-type: none"> • Салициловая кислота; • Бензойная кислота; • Борная кислота; • Натрия тетраборат
Другие	<ul style="list-style-type: none"> • Антисептическое средство для кожи • Лечение ран • Лечение ожогов 	<ul style="list-style-type: none"> • Детергенты: этоний, декаметоксин; • Дегти и смолы: ихтаммол; • Препараты, содержащие Сульфур: сера

Важным аспектом рационального применения перечисленных веществ (таблица 1) является антисептическая безопасность и эффективность.

Так, в 2014 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило окончательное правило, устанавливающее, что безрецептурные антисептические моющие средства, содержащие некоторые антисептические ингредиенты, не могут продаваться. В этот список вошли такие антисептические агенты, как Триклозан и Триклокарбан [26].

Длительное использование антибактериальных продуктов в домашних условиях, таких как антибактериальное мыло, может способствовать

устойчивости к антибиотикам. Приведенное обоснование следующее: «Отсутствие доказательств того, что антибактериальная обработка была эффективна в предотвращении инфицирования, чем обычное мыло и вода».

В декабре 2017 года FDA также постановило, что найденные ингредиенты в антисептических продуктах (включая Триклозан), в целом не являются безопасными и эффективными. С декабря 2018 года они нуждались в одобрении регуляторных органов для продажи новых средств. Решение было отложено в отношении еще шести ингредиентов (бензалкония хлорид, бензетоний хлорид, этиловый спирт, хлороксиленол, изопропиловый спирт и повидон-йод) [27].

Следует отметить, что антисептики могут замедлить заживление ран, если они уничтожают клетки кожи, которые участвуют в процессе заживления таких, как фибробласты. Обычное использование антисептиков для очищения чистых ран больше не рекомендуется. Некротическая ткань также способна инактивировать некоторые антисептики, что ведет к снижению их эффективности [26, 28].

Обобщая все положительные стороны перечисленных антисептиков, некоторые из них имеют область применения в области хирургического вмешательства, что свидетельствует о стойком и надежном их антимикробном эффекте. Антисептические агенты в дерматологической хирургии обычно включают хлоргексидин, повидон-йод, хлороксиленол, изопропиловый спирт, этиловый спирт, гексахлорофен, хлорид бензалкония и перекись водорода [9-25]. Их следует использовать для большинства, если не для всех, процедур, которые проникают в дерму кожи или глубже. Благодаря широкому спектру действия являются одними из популярных в дерматологической практике, хирургии и стоматологии.

1.2. Методы анализа антисептиков разных химических групп.

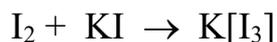
Основополагающим нормативно-правовым актом, который регламентирует качество, как лекарственных субстанций, так и готовых лекарственных препаратов является Фармакопея. Для описания методов контроля качества, а именно основных его параметров (идентификация и количественное определение) были использованы монографии Государственной фармакопеи Украины, Европейской и Американской фармакопей [29-31, 61].

Широкое применение в медицинской практике имеют антисептики из класса спиртов, фенолов, галогенсодержащих средств, кислот, пероксидов и четвертичных аммониевых соединений, поэтому в данном разделе будут описаны основные методы анализа их отдельных представителей.

Субстанция йода (**Iodum**) I_2 входит в состав антисептических растворов (раствор йода спиртовой 5%, раствор йода спиртовой 10%, йодиол, раствор Люголя и т.д.) Согласно Европейской и Украинской фармакопеям [30] субстанцию йода идентифицируют:

- Путем нагревания несколько пластинок или кристаллов в пробирке. В результате выделяется, фиолетовые пары и образуется сине-черный кристаллический сублимат (А).
- К насыщенному раствору субстанции добавляют раствор крахмала, и появляется синяя окраска. После нагревания полученного раствора происходит обесцвечивание. Окрашивание снова появляется при охлаждении [30].

Для количественного определения используют метод йодометрии в присутствии калия йодида и кислоты уксусной разведенной. Титруют раствором натрия тиосульфата 0.1 М. В качестве индикатора используют крахмал [30, 32-35], $s = 1/2$ (расчет титра проводят на атомарную массу йода) рис. 1.1.



Суммарная реакция:

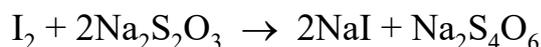


Рис. 1.1. Химизм количественного определения йода

Расчет титра и количественного содержания:

$$T_{г/мл} = \frac{c_{Na_2S_2O_3} \cdot s \cdot A_{I_2}}{1000} \qquad \% = \frac{V_{Na_2S_2O_3} \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_n}$$

Представителем йодсодержащим антисептиков является **Повидон-йод (Povidonium iodinum)** (рис. 1.2):

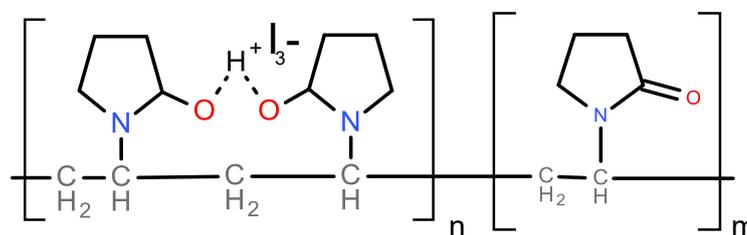


Рис. 1.2. Химическая структура Повидон йода

Повидон-йод является комплексом йода и повидона. Субстанция содержит не менее 9.0% и не более 12.0% активного йода в пересчете на сухое вещество.

Идентификацию проводят как физико-химическими и химическими методами:

- Инфракрасная спектроскопия. Инфракрасный спектр (2.2.24) субстанции должен соответствовать эталонному спектру повидон-йода (А).
- С раствором крахмала, в результате наблюдается синее окрашивание (на остаток йода в комплексе) (В) [30, 32-34, 61].
- С раствором натрия сульфата и калия дихромата в среде хлористоводородной кислоты образуется светло-коричневый осадок (С) [30, 61].

Количественно определяют йодометрически (рис. 1.3). Субстанцию растворяют и помещают в затемненную колбу с притертой стеклянной

пробкой и перемешивают в течение 1 час. Титруют натрия тиосульфатом 0.1 М в присутствии кислоты уксусной разведенной, используя в качестве индикатора раствор крахмала. Расчет проводят по активному йоду $s = 1/2$. [30, 32-34, 61]

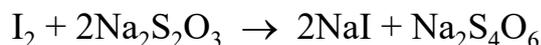


Рис. 1.3. Химизм количественного определения Повидон йода

Расчет титра и количественного содержания:

$$T_2 / \text{мл} = \frac{c_{Na_2S_2O_3} \cdot s \cdot A_{I_2}}{1000} \qquad \% = \frac{V_{Na_2S_2O_3} \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_n \cdot (100 - \% \text{вл})}$$

В работе [36] было описано одновременное определение йодида и йодата в растворе повидон-йода методом ионной хроматографии с самодельными колонками и колонками с регулируемой обменной емкостью и методом переключения колонок. Самодельные смолы основаны на сополимере полистирола и дивинилбензола (ПС-ДВБ), функционализированном некоторым количеством четвертичных аммониевых групп. Анионообменная смола с низкой емкостью и анионообменная смола с высокой емкостью были получены соответственно благодаря регулируемой обменной емкости. Колонка со смолой малой емкости способна удерживать йодид, что является сильным удерживанием, а те анионы, которые слабо удерживаются, практически не резервируются. Колонка со смолой высокой емкости способна разделять анионы со слабым удерживанием, такие как фториды и йодаты. При использовании колонки малой емкости и метода переключения колонок слабо удерживаемые анионы анализируют при последующей элюации через колонку большой емкости, а йодид не проходит через колонку большой емкости и элюируется первым. Анализировали серию стандартных растворов, состоящих из целевых анионов различной концентрации от 0,01 мг/л до 100 мг/л. Каждый анион показал удовлетворительную линейность с коэффициентом корреляции $r \geq 0,9990$. Пределы обнаружения (LOD) для йодида и йодата, полученные при введении 100 л пробы, составили 5,66 и 14,83 г/л ($S/N = 3$) соответственно. Было

проведено исследование аспирации с удовлетворительным извлечением от 101,2% до 100,6% для йодида и йодата. Результат одновременного анализа показывает, что система, которая была принята с самодельными стационарными фазами и техникой переключения колонок, является надежным, удобным и практичным устройством для одновременного обнаружения йодида и йодата.

Широкое применение в дерматологической и хирургической практиках имеет **Водорода пероксида раствор (3%) (Hydrogenii peroxydum 3 per centum)**

Водорода пероксида раствор (3%) содержит не менее 2.5% (м/м) и не более 3.5% (м/м) H_2O_2 .

Идентифицирую пероксид водорода с раствором калия перманганата в присутствии кислоты серной разведенной, и выдерживают в течение 2 мин; раствор обесцвечивается или появляется слабо-розовая окраска (А): [30, 33-35] (рис. 1.4 (1)).

Также идентифицируют реакцией образования над хромовых кислот путем добавления кислоты серной разведенной, эфира и калия хромата, смесь встряхивают и эфирный слой окрашивается в синий цвет (В). [30, 33-35]. (рис. 1.4 (2)).

Согласно идентификации в Европейской фармакопее: к 1 мл прибавляют 0,1 мл кислоты соляной разведенной Р и 0,1 мл раствора калия йодида Р. В результате появляется коричневая окраска, могут образовываться черные частицы [32].

Количественно определяют методом перманганатометрии (рис. 1.4 (3)) [30, 32] в присутствии кислоты серной разведенной, титруют калия перманганатом. Титрования ведут с помощью метода пипетирования или разведения. Конец титрования определяют по появлению розовой окраски (без индикаторный метод фиксирования конца титрования). $s = 2,5$:



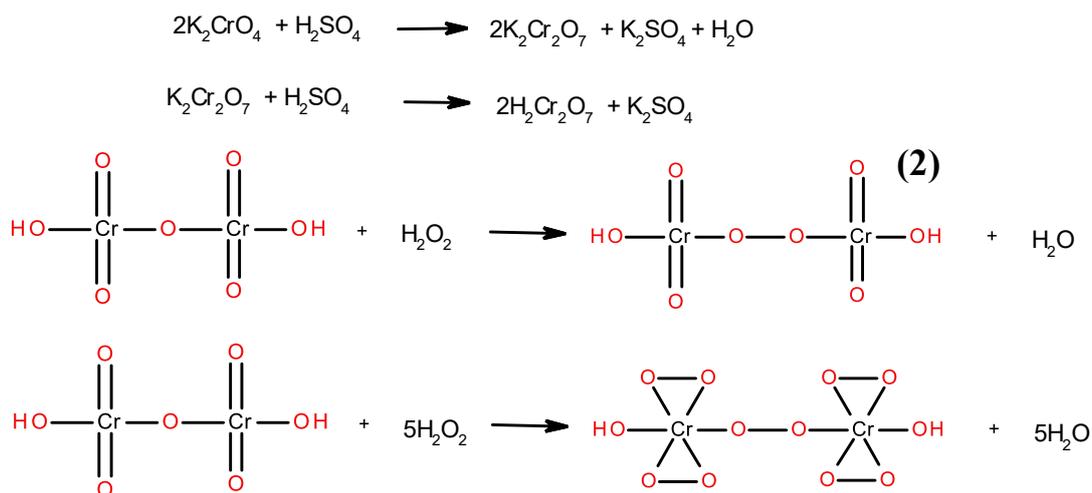


Рис. 1.4. Реакции идентификации (1) (2) и количественного определения (3) пероксида водорода

Расчет титра и количественного содержания:

$$T_{\text{г/мл}} = \frac{c_{\text{KMnO}_4} \cdot s \cdot M_{\text{H}_2\text{O}_2}}{1000} \quad \% = \frac{V_{\text{KMnO}_4} \cdot K \cdot T \cdot V_{\text{мк}} \cdot 100}{V_a \cdot V_{\text{мин}}}$$

Этиловый спирт Этанол (96%) (Ethanolum per centum) $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$ является эффективным бактерицидным средством для наружного применения и как основа для приготовления многих прописей антисептических средств.

Этанол (96%) содержит при температуре 20°C не менее 95.1% об/об и не более 96.9% об/об (95.2% л*/м) $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$, рассчитанного из относительных плотностей с использованием алкоголе метрических таблиц [30, 32].

Идентификацию этанола проводят с помощью физических констант (температуры кипения, относительной плотности) и методом ИК-спектроскопии.

А. Субстанция должна отвечать требованиям относительно относительной плотности (от 0.805 до 0.812) (2.2.5) [30, 32].

В. Инфракрасный спектр субстанции должен соответствовать эталонному спектру этанола (96%) (2.2.24) [30, 32].

С. При смешивании с перманганатом калия и кислоты серной разведенной, пробирку сразу накрывают фильтровальной бумагой,

смоченной свежеприготовленным раствором, содержащим натрия нитропруссид, пиперазина гидрата; через несколько минут на бумаге образуется интенсивная голубая окраска, которая бледнеет через 10-15 мин (рис. 1.5 (1)) [30, 32].

Д. При добавлении раствора гидроксида натрия разведенного и 0.05 М раствора йода, в течение 30 мин образуется желтый осадок (йодоформная проба рис. 1.5 (2)) [30, 32-35].

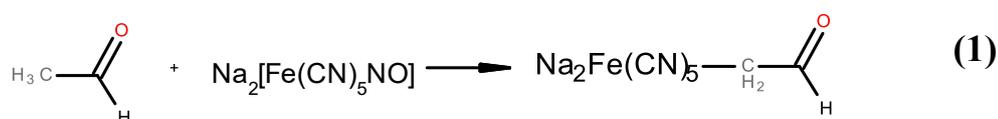


Рис. 1.5. Реакции идентификации этанола

К классу спиртов относят спирт **изопропиловый (Alcohol isopropylicus)** (рис. 1.6), который входит в состав многих антисептических растворов:

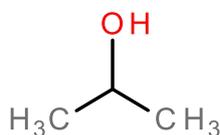


Рис. 1.6. Химическая структура спирта изопропилового

Идентифицируют по физическим характеристикам: определяют относительную плотность и показатель преломления

А. Относительная плотность (2.2.5). От 0,785 до 0,789 [30, 32].

В. Показатель преломления (2.2.6). От 1376 до 1379 [30, 32].

Также проводят реакцию с калием дихроматом в присутствии серной кислоты разведенной, образующиеся пары окрашивают фильтровальную бумагу с нитробензальдегидом в зеленый цвет. При смачивании фильтровальной бумаги кислотой хлористоводородной наблюдается переход окрашивания в синий цвет. (С) [30, 32].

Представителем антисептиков из класса фенольных соединений

является фенол. Фенол обладает антисептическим действием в концентрации до 2,5% (входит в состав спрея Орасепт), 3–5%-ный раствор фенола в глицерине, 2% мазь фенола, «Ферезол» (смесь крезола и фенола) применяют для удаления папиллом.

Фенол и фенольные соединения могут выступать не только в качестве антисептиков и активных агентов лекарственных препаратов, но также присутствовать в жизненно важных средах обитания, продуктах питания и вызывают озабоченность по поводу потенциального неблагоприятного воздействия на человека. Поэтому ведутся разработки их обнаружения в качественном и количественном аспекте. Полученные данные могут быть полезны для разработки новых методик контроля качества лекарственных средств, производных фенола, в частности антисептиков.

В статье [37] был разработан метод одновременного определения восемнадцати фенолов окружающей среды (шесть парабенов, семь бисфенолов, четыре бензофенона и триклозан) в моче человека с использованием жидкостно-жидкостной экстракции (ЖЖЭ) в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией, тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/РС). Концентрации фенолов в моче можно использовать в качестве достоверных биомаркеров для оценки воздействия на человека. Оптимизированный метод оказался экономичным, простым в эксплуатации, чувствительным и требовал малых объемов органических растворителей. Метод показал хорошую линейность (0,9925–0,9994) и удовлетворительный предел обнаружения (LOD) ($\leq 0,08$ нг/мл). Относительное восстановление варьировалось от 76,7% до 116% при трех пиковых уровнях с точностью менее 8,04% и 13,5% соответственно. Этот предлагаемый метод обеспечивает крупномасштабный инструмент биомониторинга для оценки воздействия фенолов окружающей среды на человеческую популяцию.

В работе описан новый метод выделения и анализа фенольных соединений, целевые аналиты экстрагировали с помощью сорбционной

экстракции на тканевой фазе (FPSE) и затем анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с матричным фотодиодным детектором (PDA). Хромато графическое разделение осуществляли на колонке Symmetry C18 RP в режиме градиентного элюирования с метанолом и фосфатным буфером в качестве подвижных фаз. Линейность (отрезок, наклон и коэффициент детерминации) оценивали в диапазоне от 1 до 50 мкг/мл. Предел количественного определения (LOQ) составлял 1 мкг/мл ($LLOQ \geq 0,8$ мкг/мл), тогда как предел обнаружения составлял 0,25 мкг/мл. Значения RSD% и BIAS% были менее $\pm 15\%$. Предложенный быстрый и недорогой подход можно использовать в качестве надежного инструмента для изучения других биологических матриц, чтобы расширить понимание распределения этих соединений в организме человека [38].

Разработан новый метод определения следующих пяти полярных фенольных соединений: фенола, о-, м- и п-крезола и 2,4-диметилфенола [39]. После разделения и обогащения аналитов с помощью быстрой синергетической экстракции при температуре помутнения (RS-CPE) была проведена высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), и флуорометрически были обнаружены компоненты в фазе, обогащенной поверхностно-активным веществом. В качестве синергетического реагента использовали н-пентанол, спирт с высокой полярностью и быстрым эффектом снижения температуры помутнения, а в качестве экстрагента выбрали неионогенное поверхностно-активное вещество с прямой цепью Тергитол 15-S-7. Были оптимизированы pH, поверхностно-активное вещество, концентрация соли, ревульсант и синергетический реагент. В оптимальных условиях все коэффициенты корреляции между целевыми веществами были $>0,998$. Диапазон относительного стандартного отклонения составил 1,7–5,0 %, а предел обнаружения – 0,061–0,166 мкг/л. Предлагаемый способ прост, экономичен, высокоэффективен и чувствителен. Он был успешно применен для экстракции и определения полярных

фенольных соединений в пробах воды из окружающей среды, и извлечения составили от 85,6% до 108% [39].

Были разработаны две методики одновременного определения 20 фенольных соединений в прополисе методами ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС/МС [40]. Подобраны и оптимизированы условия выделения образцов и хроматографического разделения, длина волны ультрафиолетового детектирования, а также параметры масс-спектрометрии. В оптимизированных условиях для всех аналитов была получена хорошая линейность ($R^2 \geq 0,998$). Пределы количественного определения (LOQ) предлагаемых методов с помощью ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС/МС для всех аналитов находились в диапазоне 0,02–0,1 мг/г и 0,05–0,2 мг/г соответственно, а извлечения находились в пределах диапазон 95,4 %-109,5 % и 94,0 %-106,8 % с относительными стандартными отклонениями (RSD) в диапазоне 1,1 %-7,5 % и 0,4 %-11,1 % соответственно. Результаты обнаружения двумя методами почти согласуются друг с другом, что указывает на то, что оба метода применимы, а взаимное подтверждение двух методов может повысить точность определения фенольных компонентов в исследуемом образце.

Представителем класса кислот является **Кислота салициловая (Acidum salicylicum)**. Применяется наружно как антисептическое отвлекающее раздражающее и кератолитическое средство. Входит в состав спиртового раствора салициловой кислоты, салициловой мази.

Идентификация:

А. Температура плавления (2.2.14). От 158°C до 161°C.

В. Инфракрасный спектр субстанции должен соответствовать спектру ФСО кислоты салициловой (2.2.24).

С. Около 30 мг субстанции растворяют в 5 мл, если необходимо, нейтрализуют, и доводят Р до объема 20 мл. 1 мл полученного раствора дает реакцию (а) на салицилаты (2.3.1). При добавлении железа (III) хлорида раствора появляется фиолетовая окраска, которая не исчезает после добавления уксусной кислоты [30, 32-35] (рис. 1.7 (1)).

Количественно определяется алкаиметрией в спирте, прямое титрование. Навеску субстанции растворяют в спирте и воде и титруют натрием гидроксидом 0.1 М, индикатор феноловый красный $s=1$ [30, 32] (рис. 1.7 (2)).

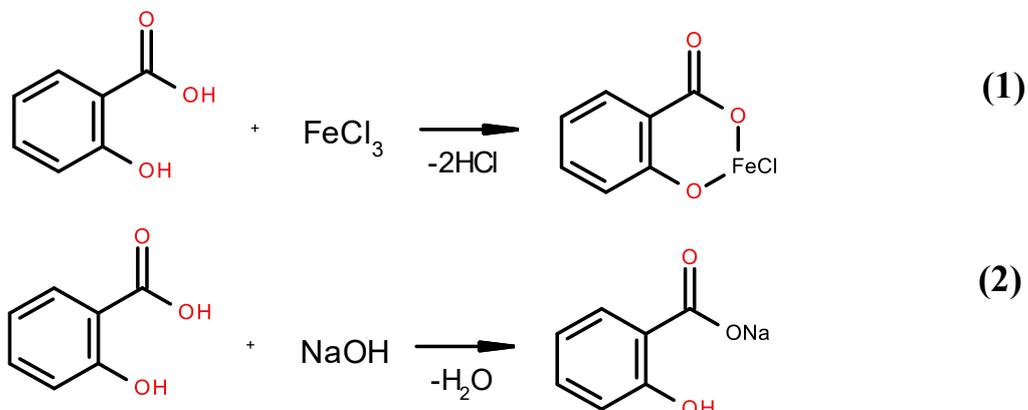


Рис. 1.7. Реакции идентификации (1) и количественного определения (2) салициловой кислоты

$$T = \frac{c_{(\text{NaOH})} \cdot s \cdot M_{(\text{сал.к-ты})}}{1000} \left(\frac{\text{г}}{\text{мл}} \right) \quad \% = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_n \cdot (100 - \% \text{вл})}$$

В работе [41] описывается простой протокол скрининга для количественного определения производных карбазалата кальция метаболитов, ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты в пищевых матрицах животных и водных организмов с использованием жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Использовалась аналитическая колонка с обращенной фазой и подвижной фазой, содержащей 1 мМ ацетата аммония в дистиллированной воде и метанол для достижения наилучшего хромато графического разделения. Калибровочные кривые ($R^2 \geq 0,9817$) были построены с использованием шести концентраций 5, 10, 20, 30, 40 и 50 мкг/кг в исследуемых матрицах. Расчетные пределы количественного определения (LOQ) составили 10 и 7 мкг/кг для ASA и SA соответственно. Извлечение от 45 до 102 % с относительными стандартными отклонениями ($RSD \leq 9,0$ % (в течение дня и между днями) было получено для всех матриц при четырех концентрациях (5, 10, 20 и 50 мкг/кг). Метод целесообразно применять для мониторинга

рыночных проб. Таким образом, разработанный метод является универсальным, точным и точным для обнаружения и количественного определения остатков ацетилсалициловой кислоты и салициловой кислоты в пищевых продуктах, предназначенных для потребления человеком.

В работе [42] описан метод экстракции с использованием полипропиленовой мембраны, несущей дигексиловый эфир (трехфазная жидкофазная микро экстракция на основе полых волокон (HF-LPME)) для анализа ряда фармацевтических препаратов (салициловой кислоты, ибупрофена и диклофенака) с последующим определением методом ВЭЖХ с использованием ВЭЖХ-колонки с монолитным диоксидом кремния, что позволяет сократить время удерживания по сравнению с обычными насадочными колонками с адекватным разрешением. Обнаружение осуществлялось с помощью соединенных последовательно диодных матричных (DAD) и флуоресцентных (FLD) детекторов. HF-LPME - это относительно новый метод, используемый в аналитической химии для предварительной обработки образцов, который обеспечивает большую селективность и чувствительность, чем любой традиционный метод экстракции. Пределы обнаружения по DAD составляют 12, 53 и 40 нг/мл для салициловой кислоты, диклофенака и ибупрофена соответственно, а по FLD 7 и 2 нг/мл для салициловой кислоты и ибупрофена. Метод был успешно применен для их прямого определения в моче человека, и полученные результаты показали, что его можно применять как для анализа препаратов так и для определения соответствующих метаболитов.

Описан метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ), который был разработан для одновременного определения салициловой кислоты, дипропионата бетаметазона и родственных им соединений. Внутренний диаметр 150 мм × 4,6 мм. Использовали колонку YMC J'sphere ODS-H80 при 35 °C и УФ-детектировании при 240 нм. Использовали градиентное элюирование с использованием 0,05% (об./об.) раствора метансульфоновой кислоты и

ацетонитрила в качестве подвижных фаз. В общей сложности тридцать три соединения из образцов были выделены за 38 минут. Стабильность, указывающая на способность этого метода, была продемонстрирована адекватным отделением всех примесей и продуктов разложения в просроченных стабильных образцах. Метод прошел валидацию в соответствии с текущими рекомендациями [43].

В статье [44] впервые объединили хемилюминесцентное обнаружение с много коммутируемыми принципами сенсора. Этот подход был реализован с использованием коммерческой проточной кюветы с длиной оптического пути 1 мм, заполненной соответствующим анионообменным гелем в качестве фазы, воспринимающей хемилюминесценцию. Кювету помещали перед окном фото сенсорного модуля самодельного люменометра, разработанного в лаборатории, а на тыльную сторону кюветы приклеивали плоское зеркало. Показана целесообразность использования хемилюминесценции в качестве метода детектирования в много коммутирующих проточных сенсорах: в качестве модельной реакции выбрано определение салициловой кислоты простым окислением перманганатом на чувствительной твердой фазе. Предлагаемая система позволяет определять салициловую кислоту в фармацевтических препаратах с частотой отбора проб до 60 проб и показывает предел обнаружения 0,30 г мл⁻¹, линейный диапазон отклика составляет 1–30 г мл⁻¹ и RSD составляет 3,1%. Удовлетворительные результаты получены при применении датчика к фармацевтическим препаратам. Точность предлагаемой методологии была проверена с использованием эталонного метода.

Бензалкония хлорид (рис. 1.8) - катионное поверхностно-активное вещество, широко используемое как антисептическое и дезинфицирующее средство.

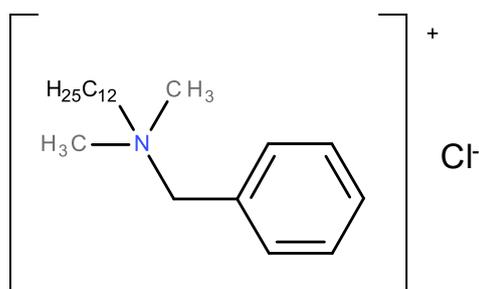


Рис. 1.8. Химическая структура бензалкония хлорида

Идентификацию проводят с помощью метода УФ-спектроскопии (2.2.25) (табл. 2). 80 мг растворяют в воде Р и доводят до 100,0 мл тем же растворителем. Спектральный диапазон: 220-350 нм. Максимумы поглощения: при 257 нм, 263 нм и 269 нм (А) [32].

В. Исследуют хроматограммы, полученные в тесте, на среднюю относительную молекулярную массу и соотношение алкильных компонентов. Результаты: основные пики на хроматограмме, полученной с испытуемым раствором, аналогичны по времени удерживания основным пикам на хроматограмме, полученной с раствором сравнения [32].

С. К исследуемому раствору прибавляют раствора тетрафенилбората натрия в присутствии уксусной кислоты ледяной. Образуется белый осадок. Осадок растворяют в смеси ацетона и этанола (96%), нагревая не выше 70 °С. К теплomu раствору добавляют по каплям воду до появления легкой опалесценции. После осторожного нагревания дают остыть раствору, наблюдается появление белых кристаллов, полученные кристаллы сушат и определяют температуру плавления (2.2.14) при температуре от 127 °С до 133 °С [32].

Д. К раствору натрия гидроксида разведенного и бромфенолового синего в присутствии хлористого метилена добавляют раствор исследуемого бензалкония хлорида и встряхивают. Слой хлористого метилена становится синим.

Д. К испытуемому раствору прибавляют азотную кислоту разведенную. Образуется белый осадок, который растворим в этаноле (96%). Раствор дает реакцию (а) хлоридов (2.3.1) (рис. 1.9) [32].

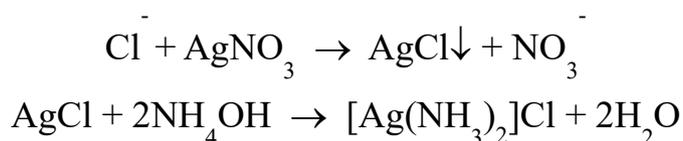


Рис. 1.9. Реакция идентификации хлоридов (а)

Количественное определение. Методика: 2,00 г растворяют в воде Р и доводят до 100,0 мл тем же растворителем. 25,0 мл раствора переносят в делительную воронку, прибавляют 25 мл хлористого метилена Р, 10 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 10,0 мл свежеприготовленного раствора калия йодида Р концентрацией 50 г/л. удалить слой метилен хлорида. Встряхнуть водный слой с 3 порциями по 10 мл хлористого метилена Р и отбросить слой хлористого метилена. К водному слою прибавляют 40 мл кислоты хлористоводородной Р, охлаждают и титруют 0,05 М раствором йодата калия до полного исчезновения темно-коричневого окрашивания. Добавляют 5 мл хлористого метилена Р и продолжают титрование при энергичном встряхивании до тех пор, пока слой хлористого метилена не перестанет изменять окраску. Проводят холостое титрование смесью 10,0 мл свежеприготовленного 50 г/л раствора калия йодида Р, 20 мл воды Р и 40 мл кислоты соляной Р [32].

В статье [45] предложен механизм различных режимов взаимодействия хлорида бензалкония и цетримиды с неподвижной и подвижной фазами, приводящий к разделению этой смеси ПАВ. Другая комбинация катионных поверхностно-активных веществ также была выделена из их бинарной смеси с помощью хромато графической системы, включающей силикагель и комбинацию зеленых растворителей в качестве подвижной фазы. Также исследовано влияние наличия примесей на процесс разделения и рассчитаны пределы обнаружения отделяемых ПАВ. Разработанный метод также успешно применяется для идентификации цетримиды и хлорида бензалкония в фармацевтических препаратах.

Разработан метод масс-спектрометрии с бумажным спреем для быстрого и надежного анализа хлорида бензалкония в составных глазных каплях и дезинфицирующих средствах для поверхности тела. Образец

опускали на треугольную фильтровальную бумагу и прикладывали высокое напряжение (3,5 кВ) для образования электро распыления. Этот метод позволяет определить состав хлорида бензалкония в образцах без предварительной обработки, растворительного или хроматографического разделения, а время анализа составляет всего 10 с [46].

Для анализа общего содержания бензалкония хлорида в лекарственной форме был разработан быстрый надежный метод ВЭЖХ с обращенной фазой. Для оптимизации колонки, подвижных фаз, времени градиента и других условий ВЭЖХ использовался систематический подход к разработке метода Quality-by-Design (QbD) с использованием коммерческого готового программного обеспечения (Fusion AE®). Общий анализ бензалкония хлорида включает простую подготовку проб. Метод использует градиентное элюирование с колонки ACE Excel 2 C18-AR (50 мм × 2,1 мм, размер частиц 2,0 мкм), аммонийно-фосфатный буфер (pH 3,3; 10 mM) в качестве водной подвижной фазы и метанол/ацетонитрил (85/15, v/v) в качестве органической подвижной фазы с УФ-детектированием при 214 нм. В этих условиях основные гомологи хлорида бензалкония (C12 и C14) были разделены менее чем за 2,0 мин. Результаты валидации подтвердили, что метод является точным, точным и линейным в диапазоне концентраций от 0,025 мг/мл до 0,075 мг/мл для общего хлорида бензалкония. Извлечение колебалось от 99% до 103% при концентрациях от 0,025 мг/мл до 0,075 мг/мл для общего хлорида бензалкония. Результаты валидации также подтвердили надежность метода, предсказанную Fusion AE®[47].

Представлен новый подход к определению низких концентраций консерванта бензалкония хлорида (BCCI) в составе фармацевтических препаратов [48]. Разработаны новые электроды из химически модифицированной угольной пасты (ХМПЭ). Первый основан на ионной ассоциации BCCI с фосфорно-молибденовой кислотой (ФМК) в качестве ионообменника (БК-ПМ), растворенной в смешанных пластификаторах дибутилфталате (ДБФ) и диоктилсебацinate (ДОС), кодируемом сенсором А.

В другом электрод, кодированный датчик Б, пластификаторы ДБФ и диоктилфталат (ДОФ) являются более подходящими растворителями-медиаторами для пасты. Эти электроды имеют наклон Нернста $58,2 \pm 0,6$ и $62,3 \pm 0,7$ мВ/декаду в диапазоне концентраций $1,3 \times 10^{-7}$ – $1,7 \times 10^{-4}$ М и $2,5 \times 10^{-7}$ – $1,7 \times 10^{-4}$ М с пределом обнаружения $1,0 \times 10^{-7}$ М и $1,6 \times 10^{-7}$ для датчиков А и В соответственно. Сенсоры имеют короткое и стабильное время отклика 5–8 с, хорошую производительность и могут использоваться в диапазоне рН 5,7–8,6. Настоящие электроды показывают хорошее различие ВСС1 от нескольких неорганических, органических ионов и некоторых обычных наполнителей лекарств. Эти характеристики электродов делают их полезными для успешного определения ВСС1 в его фармацевтических препаратах (глазных и ушных каплях) и водных растворах. Полученные результаты были удовлетворительными с отличным процентным выходом, сравнимым, а иногда и лучшим, чем результаты, полученные другими стандартными методами анализа [49].

В данной статье [50] описано одновременное определение катионных поверхностно-активных веществ бензалкония хлорида (АДБХ) и гидрохлорида полигексаметиленгуанидина (ПГМГ) в стандартных растворах и коммерческих дезинфицирующих средствах с использованием нового вольтамперометрического ионоселективного электрода с гелеобразной полимерной композитной мембраной. Методология измерения АДВАС и РНМГ основана на простой реакции переноса поли электролитных ионов через гель вода/поливинилхлорид-2-нитрофенилоктиловый эфир (PVC-NPOE) и впервые была исследована с использованием циклической вольтамперометрии. Новый электрод давал токовый отклик, пропорциональный ионам АДВАС и РНМГ, в пределах от 10 до 70 мг·л⁻¹ и от 25 до 120 мг·л⁻¹ соответственно, а расчетные пределы обнаружения составляли 1,24 мг·л⁻¹ для АДВАС и 1,77 мг·л⁻¹ для ПГМГ. В качестве сравнительного метода определения и разделения АДВАС и РНМГ использовали хроматографию гидрофильного взаимодействия (HILIC DAD)

в сочетании с детектированием с помощью диодной матрицы. LOD, LOQ и RSD для восстановления были определены для обоих методов, и исследование аналитических характеристик для обоих методов показало, что электрохимический метод был более чувствительным, но имел большую ошибку и более узкий диапазон линейности. Обсуждается применимость обоих методов к рутинному анализу антисептических и дезинфицирующих средств.

Хлоргексидин диацетат (**chlorhexidine diacetate**) и раствор хлоргексидина биглюконата (**chlorhexidine digluconate solution**) (рис. 1.10).

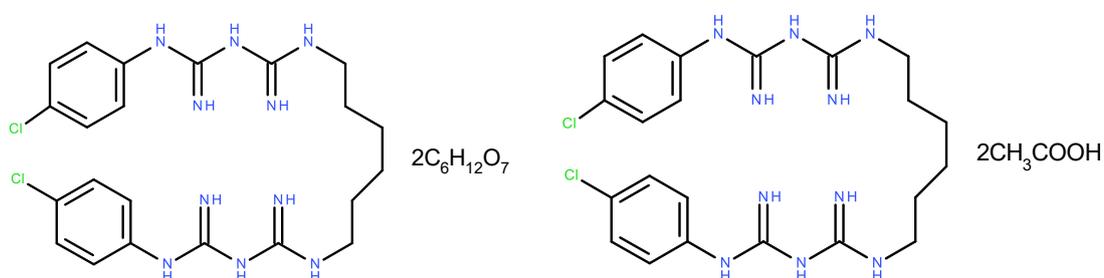


Рис. 1.10 Химические структуры Хлоргексидина диацетата и Хлоргексидина биглюконата

Идентификация и количественное определение на примере хлоргексидина диацетата:

А. Инфракрасный спектр субстанции должен соответствовать спектру ФСО хлоргексидина ацетата и биглюконата.

В. Тонкослойная хроматография.

Исследуемый образец. Растворяют 5 мг испытуемого вещества в метаноле Р и доводят до 10 мл тем же растворителем.

Эталонный образец. Растворяют 5 мг хлоргексидина диацетата в метаноле Р и доводят до 10 мл тем же растворителем [32].

Пластина: ТСХ силикагель F254, пластина Р.

Подвижная фаза: безводная муравьиная кислота Р, вода Р, этанол (96%) Р, метилен хлорид Р (7:10:40:50 об./об./об./об.).

Применение: 5 мкл; объем может быть адаптирован в зависимости от

типа используемой пластины.. Сушка: на воздухе. Обнаружение А: исследовать в ультрафиолетовом свете при 254 нм. Результаты А: основное пятно на хроматограмме, полученное с испытуемым раствором, аналогично по положению и размеру основному пятну на хроматограмме, полученному с эталонным раствором. Обнаружение Б: обработать раствором медного купороса Р и исследовать при дневном свете. Результаты Б: основное пятно на хроматограмме, полученное с испытуемым раствором, аналогично по положению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме, полученному с эталонным раствором [32].

С. Субстанция дает реакцию на ацетаты (а) (2.3.1) (рис. 1.11). Испытуемую субстанцию нагревают с равным количеством щавелевой кислоты Р; выделяется уксусная кислота, проявляющаяся по запаху и кислой реакции [32].

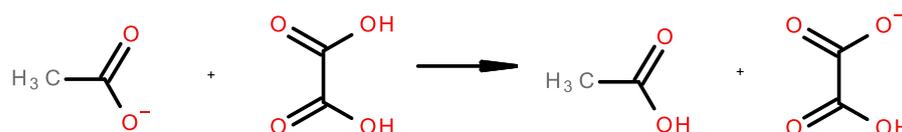
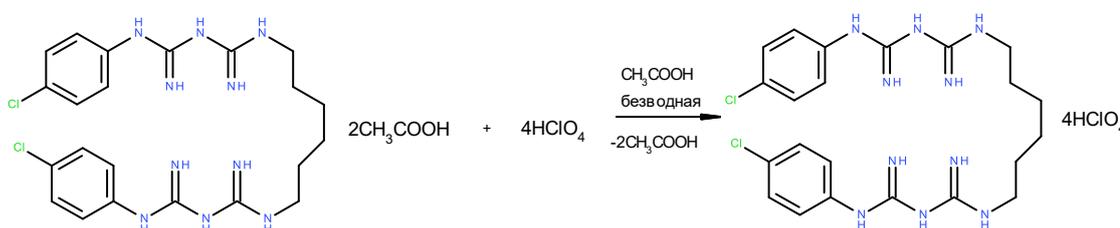


Рис. 1.11. Реакция идентификации на ацетаты (а) (2.3.1)

Количественное определение. Методика: 0,140 г растворяют в 100 мл уксусной кислоты безводной Р и титруют 0,1 М хлорной кислотой. Конечную точку титрования определяют потенциометрически [32] (рис. 1.12).



**Рис. 1.12. Химизм количественного определения Хлоргексидина
диацетата**

1 мл 0,1 М хлорной кислоты эквивалентен 15,64 мг $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_4$

$s = 1/4$.

$$T = \frac{c_{(\text{HClO}_4)} \cdot s \cdot M_{(\text{вещества})}}{1000} \left(\frac{\text{г}}{\text{мл}} \right)$$

$$\% = \frac{V_{\text{HClO}_4} \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_n \cdot (100 - \% \text{вл})}$$

Разработан новый метод быстрой обращено-фазовой ВЭЖХ для одновременного определения хлоргексидина и продукта его разложения п-хлоранилина [50]. Для разделения использовали колонку Zorbax SB Phenyl (75 мм × 4,6 мм, 3,5 м). Подвижная фаза, состоящая из ацетонитрила и буферного раствора 0,08 М одноосновного фосфата натрия, содержащего 5 мл триэтиламина (0,5%), и доведенного до pH 3,0 с помощью 85% фосфорной кислоты в соотношении 35:65 (об./об.), перекачивается при скорости потока 0,6 мл. мин⁻¹. УФ-детектирование проводили при 239 нм, общее время анализа составило около 10 мин. Метод подходит для практического рутинного анализа мази для местного применения в лаборатории контроля качества.

В работе [51] сообщается об амперометрическом датчике на основе углеродных nano трубок для селективного определения 4-хлоранилина (4-CLA), основного продукта разложения, содержащегося в коммерческих растворах хлоргексидина. Небезопасная 4-CLA обнаруживается на электроде, модифицированном многослойными углеродными nano трубками (MWCNT), без влияния хлоргексидина и других веществ, присутствующих в таких образцах, с пределом обнаружения 50 нмоль л⁻¹. МУНТ двух разных размеров оценивали для обнаружения 4-CLA, и было получено 3-кратное увеличение чувствительности с использованием обоих модифицированных электродов по сравнению с неизолированным электродом. Сочетание периодического инъекционного анализа с амперометрическим детектированием обеспечило высокую точность (1,2%) и производительность по пробе (130 ч⁻¹). Анализы образцов методом капиллярного электрофореза-танDEMной масс-спектрометрии (КЭ-МС/МС) подтвердили точность предложенного метода. Образцы ополаскивателя для рта и дезинфицирующего средства для кожи показали концентрацию 4-CLA в диапазоне от 4 до 235 моль л⁻¹.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

Систематизированы и проанализированы данные литературных источников относительно актуальности применения антисептических средств, выявлены наиболее эффективные и безопасные вещества, на которые проведен обзор научной и учебной литературы касательно особенностей методов анализа и выявления возможных методов для внедрения в разработку потенциальных методик контроля качества данных средств.

РАЗДЕЛ. 2. ХАРАКТЕРИСТИКА И АРГУМЕНТАЦИЯ ВЫБОРА ОБЪЕКТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследований, характеристика структур.

В качестве объектов для исследования были выбраны антисептические средства, которые имеют широкое применение в дерматологии, стоматологии, хирургии, а также в повседневной жизни для лечения ран и дезинфекции кожи и ротовой полости.

Хлоргексидин глюконат (1,6-бис(п-хлорофенформин) н-гександиглюконат) (рис. 2.1) является формой глюконатной соли хлоргексидина, бигуанидного соединения, которое используется как антисептическое средство с местной антибактериальной активностью. Хлоргексидин глюконат является хлорорганическим соединением и аддуктом D-глюконата. Является катионным поверхностно-активным веществом, хорошо растворяется в воде, определенная концентрация не вызывает большего раздражения кожи и слизистых оболочек. пациентов, и вместе с тем он может сохранять длительный бактерицидный эффект при контакте с жидкостями организма, поэтому он имеет более значительную антисептическую эффективность [52].

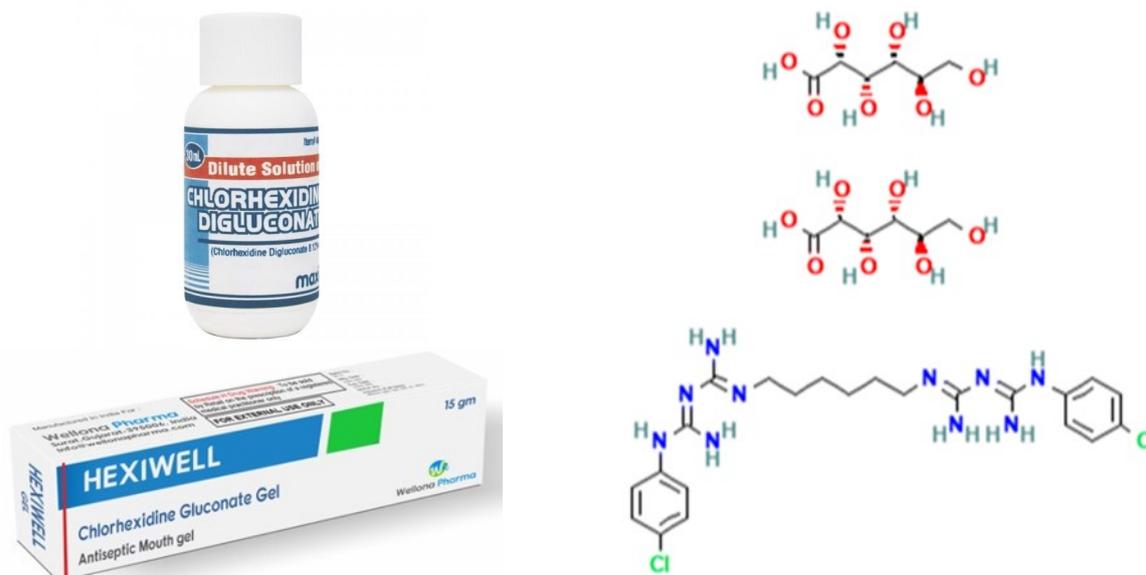


Рис. 2.1. Химическая структура хлоргексидина биглюконата, объект исследования

По данным некоторых исследований Хлоргексидин является простым и безопасным дополнением к текущим рекомендациям по профилактике COVID-19 и может играть значительную роль в снижении распространения заболевания [53].

Повидон-йод (PVP-I) является антисептиком, который используется для дезинфекции кожи до и после операции и лечения ран [54, 55] Как антисептик имеет коммерческое использование в 1955 году, а также входит в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения. [56, 57]

Повидон-йод — химический комплекс полимера повидона (поливинилпирролидона) и трийодида (I_3^-). Растворим в холодной и умеренно-теплой воде, этиловом спирте, изопропиловом спирте, полиэтиленгликоле и глицерине. Его стабильность в растворе значительно выше, чем у настойки йода или раствора Люголя [58].

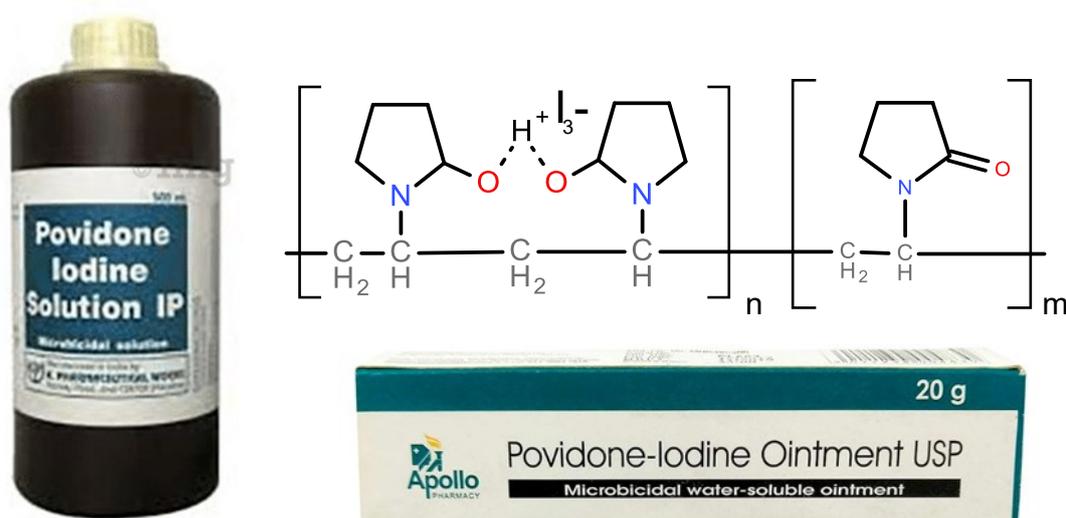


Рис. 2.2. Химическая структура повидон-йода (PVP-I), объект исследования

Свободный йод, медленно высвобождающийся из комплекса повидон-йод (PVP-I) в растворе, убивает клетки благодаря йодированию липидов и окисления цитоплазматических и мембранных соединений. Это средство оказывает широкий спектр микро биоцидного действия относительно бактерий, простейших, грибов и вирусов. Йод в PVP-I реагирует с перекисью

водорода, серебром, тауролидином и белками, такими как ферменты, делая их неэффективными [59]. Поэтому следует обращать внимание на рациональное применение повидон-йода с другими антисептиками.

В фармацевтической практике ароматические спирты такие, как фенолы используются в концентрации 0,5–1,5% в качестве антисептиков (рис. 2.3). Кроме основного эффекта возможно кратковременное слабое анальгетическое действие (благодаря блокированию или ингибированию проведения нервных импульсов в результате уменьшения проницаемости мембран для ионов натрия). Они действуют бактериостатически относительно вегетативных форм грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов и некоторых вирусов, а также очень медленно действуют на споры и кислотостойкие бактерии [60]. Существуют данные о проявлении канцерогенных свойств фенола, поэтому очень важно уделять внимание методам контроля качества (идентификации, количественного определения) лекарственных средств на основе данного ингредиента.

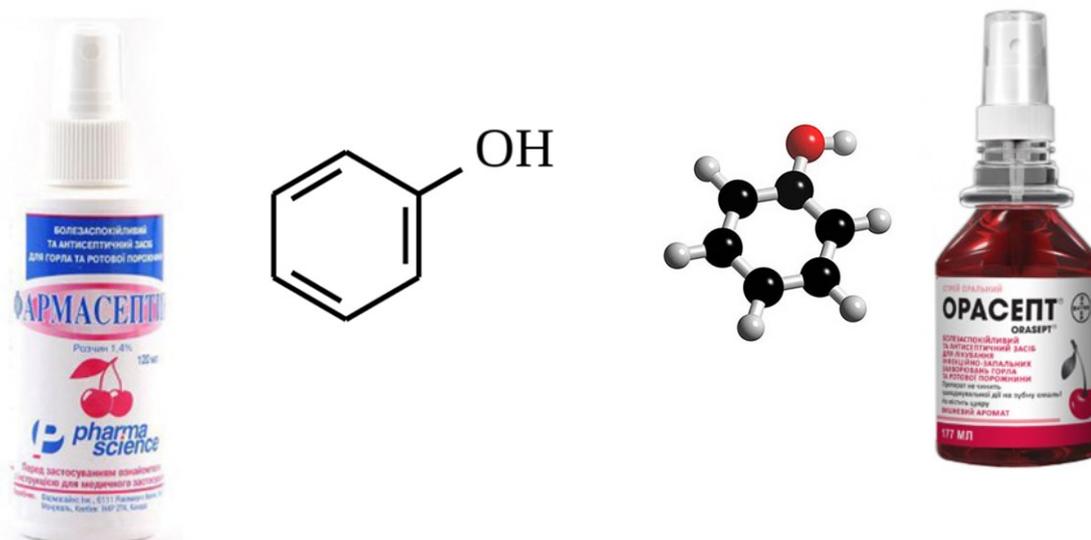


Рис. 2.3. Химическая структура фенола, объект исследования

2.2. Фармакопейные физико-химические методы

В анализе, как лекарственных субстанций, так и готовых лекарственных средств химические методы анализа все чаще подвергаются замене на современные инструментальные методы. Об этом свидетельствуют постоянные обновления фармакопейных монографий с изменением методов для определения основных параметров качества. В таблице 2.1 приведены описания фармакопейных физико-химических методов, которые будут использованы для сравнительного анализа параметров качества фармакопейных монографий для исследуемых объектов.

Таблица 2.1. Описание фармакопейных физико-химических методов

2.2.24.	<i>Идентификация с использованием стандартных образцов.</i> Образцы исследуемой субстанции и стандартного вещества готовят по одной и той же методике, затем записывают спектры в области от 4000 см ⁻¹ до 670 см ⁻¹ (от 2.5 до 15.4 мкм) при одних и тех же условиях. Максимумы поглощения или минимумы пропускания в спектрах исследуемой субстанции должны отвечать по положению и относительной величине в спектре стандартного образца [29, 32, 33].
2.2.27	<i>Тонкослойная хроматография</i> представляет собой метод разделения или сепарационный метод, в котором используется неподвижная фаза, состоящая из подходящего материала, который наносят в виде стандартизированного тонкого слоя, зафиксированного на основе из стекла, металла или пластмассы. Перед хроматографированием растворы анализируемых веществ наносят на пластинку. Разделение основано на процессах адсорбции, распределения, ионного обмена или на соответствующей комбинации и осуществляется с помощью перемещения в тонком слое исследуемых веществ, растворенных в

растворителе или в соответствующей смеси растворителей [29, 32,33].

Методика определения

Вертикальное элюирование. Стенки хромато графической камеры выстилают фильтровальной бумагой. Подвижную фазу наливают в камеру в количестве, достаточной для смачивания фильтровальной бумаги и покрывают дно камеры слоем жидкости для хроматографирования. Хромато графическую камеру с подвижной фазой закрывают крышкой и выдерживают в течение часа при температуре от 20 °С до 25 °С. Объемы растворов анализируемых веществ, указанные в отдельной монографии, наносят небольшими порциями, получая полосы или круглые пятна на подходящем расстоянии от нижнего края и от боковых краев пластинки. Растворы наносят на линию, параллельно нижнему краю пластинки, с расстоянием не менее 10 мм между пробами. После выпаривания растворителей из нанесенных проб пластинку помещают в хромато графическую камеру вертикально, чтобы пятна или полосы находились выше поверхности подвижной фазы. Камеру закрывают и оставляют при температуре от 20 °С до 25 °С в защищенном от света месте. После того, как подвижная фаза пройдет расстояние, пластинку вынимают, сушат и фиксируют пятна. В случае двухмерной хроматографии после первого хроматографирования пластинку сушат и выполняют второе хроматографирование в направлении, перпендикулярном первом [29, 32,33].

Горизонтальное элюирование. Объемы растворов исследуемых веществ, указанные в отдельной монографии, наносят небольшими порциями, получая круглые пятна от 1 мм до 2 мм в диаметре или полосы длиной от 5 мм до 10 мм и шириной от 1 мм до 2 мм на расстоянии от нижнего края и от боковых краев пластинки.

	<p>Растворы наносят на линию, параллельную нижнему краю пластинки, с интервалом не менее 5 мм между нанесенными образцами. После выпаривания растворителей из нанесенных проб в хромато графическую камеру вносят с помощью шприца или пипетки достаточное количество подвижной фазы, помещают пластинку горизонтально в хромато графическую камеру, затем подсоединяют устройство для подачи подвижной фазы. Как указано в отдельной монографии пластинку элюируют, начиная одновременно с двух концов. Камеру закрывают и осуществляют хроматографирование при температуре от 20 °С до 25 °С. После того, как подвижная фаза пройдет расстояние, указанное в отдельной монографии, пластинку вынимают, сушат и обнаруживают пятна указанным способом [29, 32,33].</p> <p style="text-align: center;">Визуальная оценка</p> <p><i>Идентификация.</i> Основное пятно на хромато грамме, полученное для исследуемого раствора, сравнивают визуально с соответствующим пятном на хромато грамме, полученного для раствора стандартного образца. Сравнивают окраску или флуоресценцию, размер, величину удерживания (R_f). Величину R_f определяют как отношение расстояния от точки нанесения пятна к верхней кромке пятна после хроматографирования к расстоянию, пройденному фронтом растворителя от точки нанесения [29, 32,33].</p>
2.2.14.	<p><i>Температура плавления,</i> которая определяется капиллярным способом, представляет собой температуру, при которой последняя твердая частица сгущенного столбика вещества в капиллярной трубке переходит в жидкую фазу[29, 32,33].</p> <p>Методика. Если нет других указаний в монографии, тонко измельченное порошок вещество сушат в вакууме над силикагелем безводным Р в течение 24 час. Достаточное количество вещества</p>

	<p>помещают в капиллярную трубку до получения сгущенного столбика высотой от 4 мм до 6 мм. Повышают температуру бани приблизительно на 10 С ниже предполагаемой температуры плавления и затем устанавливают скорость нагрева около 1 С в мин. Когда температура достигнет значения на 5 °С ниже предполагаемой температуры плавления, капиллярную трубку помещают в прибор. При использовании прибора, описанного выше, капиллярную трубку погружают в баню так, чтобы ее запаянный конец находился на уровне центра шарика термометра, отметка погружения которого находится на уровне поверхности жидкости. Отмечают температуру, при которой последняя жесткая частица перейдет в жидкую фазу [29, 32,33].</p>
<p>2.2.20. [29, 32,33]</p>	<p>При потенциометрическом титровании конечную точку титрования находят, измеряя электродвижущую силу (э.д.с.) электродной пары, состоящей из индикаторного электрода и электрода сравнения или двух индикаторных электродов, погруженных в испытуемый раствор. Э.Д.С. обычно измеряют при нулевом или практически нулевом токе [29, 32,33].</p> <p>Методика. Строят график зависимости изменения Э.Д.С. от количества добавленного титранта, продолжая добавлять титрант сверх предполагаемой точки эквивалентности. Конечная точка соответствует резкому изменению Э.Д.С.</p> <p><i>Прибор.</i> Измерение Э.Д.С. проводят с помощью высокоомных потенциометров (рН-метров, ионометров). Потенциометрическое титрование применяют для анализа, основанного на следующих типах реакций: нейтрализации, осаждения, комплекс образования, окисления-восстановления. Выбор электродов зависит от типа аналитической реакции. Индикаторный электрод выбирают так, чтобы его потенциал закономерно изменялся при протекании химической реакции между титрованными ионами и ионами</p>

	<p>титранта [29, 32,33].</p> <p style="text-align: center;">Титрование кислот, оснований и солей</p> <p>Тип аналитической реакции: Кислотно-основной</p> <p>Индикаторные электроды: Стеклянные</p> <p>Электроды сравнения: Хлорсеребряный, каломельный</p> <p style="text-align: center;">Титрование восстановителей различными окислителями или наоборот</p> <p>Тип аналитической реакции: Окислительно-восстановительный</p> <p>Индикаторные электроды: Платиновые</p> <p>Электроды сравнения: Хлорсеребряный, каломельный, стеклянный</p>
--	--

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

В качестве объектов для исследования были выбраны антисептические средства на основе Хлоркекседина, Повидон-йода и Фенола, которые имеют широкое применение в дерматологии, стоматологии, хирургии, а также в повседневной жизни для лечения ран, дезинфекции кожи и ротовой полости. В связи с внедрением в аналитические и фармакопейные методики контроля качества современных инструментальных методов, нами были систематизированы и описаны фармакопейные физико-химические методы, которые могут быть использованы для идентификации и количественного определения исследуемых объектов.

РАЗДЕЛ 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОПЕЙНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИЗ ГРУППЫ АНТИСЕПТИКОВ

Для характеристики методов анализа лекарственных форм на основе Хлоргексидина биглюконата, Повидон йода и Фенола были использованы монографии Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), Европейской (Ph. Eur.) и Американской фармакопей (U.S.P.).

3.1 Идентификация и количественное определение лекарственных форм на основе Хлоргексидина биглюконата

Для сравнения были взяты основные параметры качества: идентификация и количественное определение (табл. 2.2).

Таблица 3.1. Сравнение параметров качества раствора Хлоргексидина биглюконата согласно Европейской (Ph. Eur.) и Американской фармакопей (U.S.P.).

Параметры качества	Ph. Eur.	U.S.P.
ИДЕНТИФИКАЦИЯ	<p>А. Инфракрасная абсорбционная спектрофотометрия (2.2.24).</p> <p>В. Тонкослойная хроматография (2.2.27).</p> <p>С. С раствором растворедкого натра Р на титаново-желтой бумаге. Выпавший осадок плавится (2.2.14) при температуре от 132°C до</p>	<p>А. Инфракрасная абсорбционная спектрофотометрия.</p> <p>В. Тонкослойная хроматография.</p>

	136°C. D. С раствора цетримиды, раствора едкого натра и бромной водой, наблюдается появление темно-красного окрашивания.	
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ	Ацидиметрия в неводной среде с потенциометрическим (2.2.20) фиксирование конца титрования. Содержание: от 190 г/л до 210 г/л хлоргексидина биглюконата ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} 2C_6H_{12}O_7$)	Жидкостная хроматография Содержание: 19,0% - 21,0% хлоргексидина биглюконата ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} 2C_6H_{12}O_7$)

Раствор хлоргексидина биглюконата

Chlorhexidine Gluconate Solution

Идентификация

A. Инфракрасная абсорбционная спектрофотометрия (Ph. Eur., U.S.P.).

B. Тонкослойная хроматография (Ph. Eur., U.S.P.).

Исследуемый раствор. Разбавляют 10,0 мл исследуемого препарата до 50 мл водой P.

Раствор сравнения. Растворяют 25 мг CRS глюконата кальция в 1 мл воды P.

Пластина: пластина ТСХ с силикагелем P.

Подвижная фаза: концентрированный аммиак P, этилацетат P, вода P, этанол (96%) P (10:10:30:50) (Ph. Eur.).

Подвижная фаза: спирт, этилацетат, гидроксид аммония и вода (5:1:1:3) (U.S.P.).

Обнаружение: опрыскивают раствором, содержащим 25 г/л молибдата

аммония Р и 10 г/л сульфата церия Р в разбавленной серной кислоте Р, и нагревают при 110 °С в течение примерно 10 мин.

Результаты: основное пятно на хроматограмме, полученное с исследуемым раствором, аналогично по положению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме, Rf полученному с раствором сравнения.

С. К 1 мл прибавляют 40 мл воды Р, охлаждают в воде со льдом, подщелачивают на титановой желтой бумаге Р, добавляя по каплям и при перемешивании крепкий раствор едкого натра Р. Осадок отфильтровывают, осадок промывают водой Р до освобождения промывных вод от щелочи и кристаллизуют из этанола (70% об/об) Р. Высушивают при 100-105°С. Измеряют температуру плавления полученного остатка (2.2.14) (132°С до 136°С) (Ph. Eur.).

Д. К 0,05 мл прибавляют 5 мл 10 г/л раствора цетримиды Р, 1 мл крепкого раствора едкого натра Р и 1 мл бромной воды Р; наблюдается появление темно-красного окрашивания (Ph. Eur.).

Количественное определение.

Ацидиметрия в неводной среде с потенциометрическим (2.2.20) фиксирование конца титрования (Ph. Eur.) (рис. 3.1).

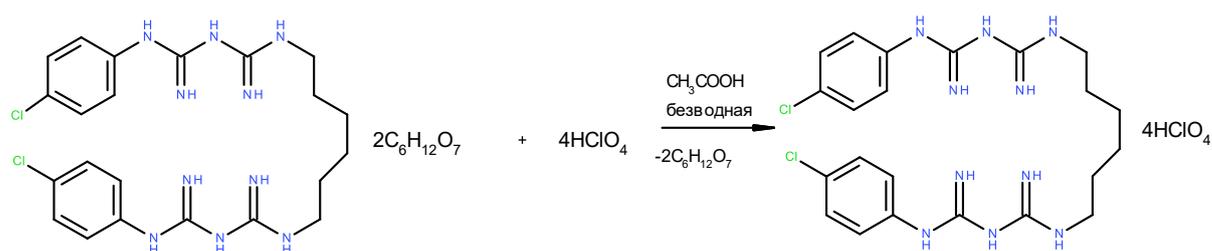


Рис. 3.1. Количественное определение Хлоргексидина биглюконата

$$T = \frac{c_{(\text{HClO}_4)} \cdot s \cdot M_{(\text{вещества})}}{1000} (\text{Г/МЛ}) \quad X_2 = \frac{V_{\text{HClO}_4} \cdot K \cdot T \cdot V_{\text{пробису}}}{V_a}$$

Содержание: от 190 г/л до 210 г/л хлоргексидина биглюконата (C₂₂H₃₀Cl₂N₁₀ 2C₆H₁₂O₇)

Переносят 1,00 г в колбу для титрования на 250 мл и добавляют 50 мл безводной уксусной кислоты Р. Титруют 0,1 М хлорной кислотой, определяя

конечную точку потенциметрически (2.2.20).

1 мл 0,1 М хлорной кислоты эквивалентен 22,44 мг $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$.
 $s = 1/4$.

Жидкостная хроматография (U.S.P.).

Раствор А: Растворяют 27,6 г одноосновного фосфата натрия и 10 мл триэтиламина в 1,5 л воды, затем доводят фосфорной кислотой до pH 3,0 и разбавляют водой до 2000 мл. Смешайте полученный раствор с ацетонитрилом (70:30).

Раствор В: ацетонитрил

Подвижная фаза: см. таблицу.

Таблица 3.2. Время удерживания

Время (мин)	Раствор А (%)	Раствор В (%)
0	100	0
9	100	0
10	45	55
15	45	55
16	100	0
21	100	0

Раствор для пригодности системы: 50 мкг/мл USP ацетата хлоргексидина RS и 1 мкг/мл USP п-хлоранилина RS в растворе А.

Стандартный раствор: 50 мкг/мл USP ацетата хлоргексидина RS в растворе А.

Исходный раствор образца: переносят 5,0 мл раствора глюконата хлоргексидина в мерную колбу на 250 мл и доводят до нужного объема водой.

Раствор образца: переносят 5,0 мл исходного раствора образца в мерную колбу на 250 мл и разбавляют раствором А.

Режим: ЖХ Детектор: УФ 239 нм Колонка: 4,6 мм × 25 см; насадка 5 мкм L1

с дезактивированной базой.

Температура колонки: 40° Скорость потока: 1,5 мл/мин

Вводимый объем: 50 мкл

Пригодность системы

Образец: раствор для пригодности системы

[ПРИМЕЧАНИЕ. Относительное время удерживания для хлоргексидина и п-хлоранилина составляет примерно 1,0 и 1,3 соответственно.]

Расчет процентного содержания (w/v) хлоргексидина глюконата ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$) в порции хлоргексидина глюконата.

$$\text{Результат} = (r_U/r_S) \times (0.25 \times CS) \times (Mr_1 / Mr_2)$$

r_U = отклик пика хлоргексидина раствора образца

r_S = отклик пика хлоргексидина стандартного раствора

CS = концентрация USP ацетата хлоргексидина RS в стандартном растворе (мкг/мл)

Mr_1 = молекулярная масса хлоргексидина глюконата, 897,76

Mr_2 = молекулярная масса хлоргексидина ацетата, 625,55

Содержание: от 19,0% до 21,0% (или от 190 г/л до 210 г/л) хлоргексидина биглюконата содержит водный раствор ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$).

Гель для местного применения хлоргексидина биглюконат

Chlorhexidine Gluconate Topical Gel (U.S.P.)

Гель хлоргексидина глюконата для местного применения получают из раствора хлоргексидина глюконата. Он содержит 90,0% - 110,0% от указанного на этикетке количества хлоргексидина глюконата ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$).

[ПРИМЕЧАНИЕ — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США не проверяло безопасность и эффективность местного геля хлоргексидина глюконата, и он не одобрен для продажи в Соединенных Штатах.]

Идентификация

А. УФ-спектр основного пика раствора образца соответствует спектру стандартного раствора, полученному в анализе (Жидкостная хроматография для раствора Хлоргексидина биглюконата). Максимум поглощения фиксируется при длине волны 239 нм. Для идентификации А используйте диод матричный детектор в диапазоне 200–400 нм.

В. Время удерживания основного пика раствора образца соответствует времени удерживания стандартного раствора, полученному в анализе (Жидкостная хроматография для раствора Хлоргексидина биглюконата).

С. Тонкослойная хроматографическая

Растворитель: ацетонитрил и вода (1:1)

Стандартный раствор: 10 мг/мл USP глюконата калия RS в разбавителе

Раствор образца: номинально 20 мг/мл хлоргексидина глюконата из геля для местного применения, приготовленного следующим образом: подходящее количество геля для местного применения, эквивалентное 500 мг хлоргексидина глюконата, переносят в мерную колбу на 25 мл. Добавляют достаточное количество растворителя, обрабатывают ультразвуком при периодическом встряхивании в течение 30 мин и доводят до нужного объема тем же растворителем. Центрифугировать раствор в течение 5 мин при 3000 об/мин.

Хроматографическая система Адсорбент: слой хроматографического силикагеля толщиной 0,25 мм

Объем нанесения: 10 мкл

Дальнейшая методика проведения анализ аналогична раствору хлоргексидина биглюконата.

Количественное определение: жидкостная хроматография. Методика проведения аналогична раствору за исключением приготовления исследуемого образца и расчета количественного содержания.

Исходный раствор образца: номинально 0,4 мг/мл хлоргексидина глюконата из геля для местного применения, приготовленного следующим образом:

подходящее количество геля для местного применения, эквивалентное 40 мг хлоргексидина глюконата переносят в мерную колбу на 100 мл. Добавляют около 70 мл раствора А, обрабатывают ультразвуком при периодическом встряхивании в течение 30 мин и доводят раствором А до нужного объема. Раствор образца: номинально 80 мкг/мл хлоргексидина глюконата из исходного раствора образца в хромато графической системе раствора А.

Расчет процентного содержание (w/v) хлоргексидина глюконата ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$) в принятой порции геля для местного применения:

$$\text{Результат} = (r_U/r_S) \times (CS /CU) \times (Mr_1 /Mr_2) \times 100$$

r_U = отклик пика хлоргексидина раствора образца

r_S = отклик пика хлоргексидина стандартного раствора

CS = концентрация ацетата хлоргексидина RS в стандартном растворе USP ($\mu\text{g/mL}$)

CU = номинальная концентрация хлоргексидина глюконата в растворе образца ($\mu\text{g/mL}$)

Mr_1 = молекулярная масса хлоргексидина глюконата, 897.76

Mr_2 = молекулярная масса ацетата хлоргексидина, 625.55

Таким образом для основных параметров качества лекарственных форм на основе Хлоргексидина биглюконата можно предложить следующие методы (**Ph. Eur., U.S.P.**):

Идентификация:

Физико-химические методы:

1. Инфракрасная абсорбционная спектрофотометрия (Ph. Eur., U.S.P.).
2. Уф-спектроскопия (U.S.P.).
3. Тонкослойная хроматография (Ph. Eur., U.S.P.).
4. Жидкостная хроматография (U.S.P.)

Химические методы:

1. С раствором раствор едкого натра Р на титаново-желтой бумаге, выпавший осадок определяют по температуре плавления (132°C - 136°C). (Ph. Eur.)

2. С раствора цетримиды, раствора едкого натра и бромной водой, наблюдается появление темно-красного окрашивания. (Ph. Eur.)

Количественное определение:

1. Ацидиметрия в неводной среде с потенциометрическим фиксированием конца титрования (Ph. Eur).
2. Жидкостная хроматография (U.S.P.)

3.2. Идентификация и количественное определение лекарственных форм на основе повидон йода

Для основных параметров качества лекарственных форм на основе Повидон-йода можно предложить следующие методы (ГФУ, U.S.P.) :

Идентификация

1. На остаток активного йода проводят реакцию с раствором крахмала. Появляется темно-синяя окраска.
2. Нагревание исследуемого раствора с фильтровальной бумагой, смоченной раствором крахмала. Не должна появляться синяя окраска в течение 60с.

Количественное определение

1. Йодометрия с потенциометрическим фиксированием конца титрования.

Повидон-йод раствор накожный (ГФУ, U.S.P.)

Povidoni iodinati solutio ad usum dermicum

Povidone-iodine cutaneous solution

Повидон-йода раствор накожный является водным раствором повидон-йода..

Содержание активного йода (I). Не менее 85.0% и не более 120.0% номинального содержимого.

Идентификация.

А. Готовят раствор лекарственного средства в воде Р с содержанием 0.5 мг/мл активного йода. 1 мл полученного раствора добавляют в смесь 1 мл крахмала раствора Р и 9 мл воды Р; появляется темно-синяя окраска [31].

В. 10 мл лекарственного средства помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, избегая контакта с горлом колбы. Накрывают горло колбы фильтровальной бумагой и смачивают 0.05 мл крахмала раствора Р; не должна появляться синяя окраска в течение 60 с [31].

Количественное определение (рис. 3.2).

Методика. Точно измеренный объем лекарственного средства, эквивалентный 50 мг активного йода, помещают в колбу для титрования емкостью 100 мл, добавляют воду Р к общему объему не менее 30 мл и сразу титруют 0.02 М раствором натрия тиосульфата потенциометрически, используя электродную пару, которая состоит из платинового и каломельного электродов. Параллельно проводят контрольный опыт [31].

1 мл 0.02 М раствора тиосульфата натрия соответствует 2.538 мг активного йода (I). $s = 1/2$.



Рис. 3.2. Химизм количественного определения Повидон йода

Расчет титра и количественного содержания.

$$T_2 / \text{мл} = \frac{c_{Na_2S_2O_3} \cdot s \cdot A_{I_2}}{1000} \quad X_2 = \frac{(V_{Na_2S_2O_3}^{o.o} - V_{Na_2S_2O_3}^{к.о.}) \cdot K \cdot T \cdot V_{\text{пробису}}}{V_a}$$

Повидон-йод мазь (ГФУ, U.S.P.)

Povidoni iodinati unguentum

Povidone-Iodine Ointment

Содержание активного йода (I). Не менее 85.0% и не более 120.0% номинального содержимого.

Идентификация

А. Готовят раствор мази в спирте этиловом (этаноле (96%) Р) с содержанием 0.5 мг/мл активного йода. 1 мл полученного раствора добавляют в смесь 1 мл крахмала раствора (Р) и 9 мл воды (Р); появляется темно-синяя окраска.

В. 10 г мази помещают в химический стакан емкостью 50 мл, избегая контакта со стенками стакана, затем накрывают горло стакана

фильтровальной бумагой и смачивают 0.05 мл крахмала раствора (Р); не должна появляться синяя окраска в течение 60 с.

Количественное определение (рис. 3.3).

Методика. Точную навеску мази, эквивалентную 50 мг активного йода, помещивают в колбу емкостью 100 мл, добавляют воду Р к общему объему не менее 30 мл, перемешивают до растворения мази и сразу титруют 0.02 М раствором натрия натрия, тиосульфата потенциметрически, используя электродную пару, которая состоит из платинового и каломельного электродов. Параллельно проводят контрольный опыт [31].

1 мл 0.02 М раствора тиосульфата натрия соответствует 2.538 мг активного йода (I).

$s = 1/2$.



Рис. 3.3. Химизм количественного определения Повидон йода

Расчет титра и количественного содержания:

$$T_{I_2} / \text{мл} = \frac{c_{Na_2S_2O_3} \cdot s \cdot A_{I_2}}{1000} \quad X, \% = \frac{(V_{Na_2S_2O_3} \text{ о.о} - V_{Na_2S_2O_3} \text{ к.о.}) \cdot K \cdot T \cdot m_{\text{пробис}}}{m_n}$$

3.3. Идентификация и количественное определение лекарственных форм на основе фенола

Согласно фармакопейных методик ГФУ, U.S.P. и Ph. Eur. предложены методы идентификации и количественного определения для фенола как активного ингредиента в наружных лекарственных формах, используя соответствующие монографии на субстанцию Фенол и сжиженный Фенол (Liquefied Phenol) (U.S.P.).

Европейская и украинская фармакопея рекомендуют для идентификации раствор концентрированного аммиака, раствором натрия гипохлорита концентрированного Р. В результате реакции появляется голубая окраска, которая впоследствии становится более интенсивной (А) (рис. 3.4 (1)).

Реакцию на фенольный гидроксил (ГФУ, (В) U.S.P. (С) и Ph. Eur. (В)) проводят при добавлении к испытуемому раствору раствор железа(III) хлорида появляется фиолетовая окраска, исчезающая при добавлении 5 мл 2-пропанола (рис. 3.4 (2)).

Реакцию электрофильного замещения бензольного кольца (ГФУ(С), U.S.P. (А) и Ph. Eur. (С)) проводят при добавлении к исследуемому раствору бромной воды, выпадает осадок бледно-желтого цвета (рис. 3.4 (3)).

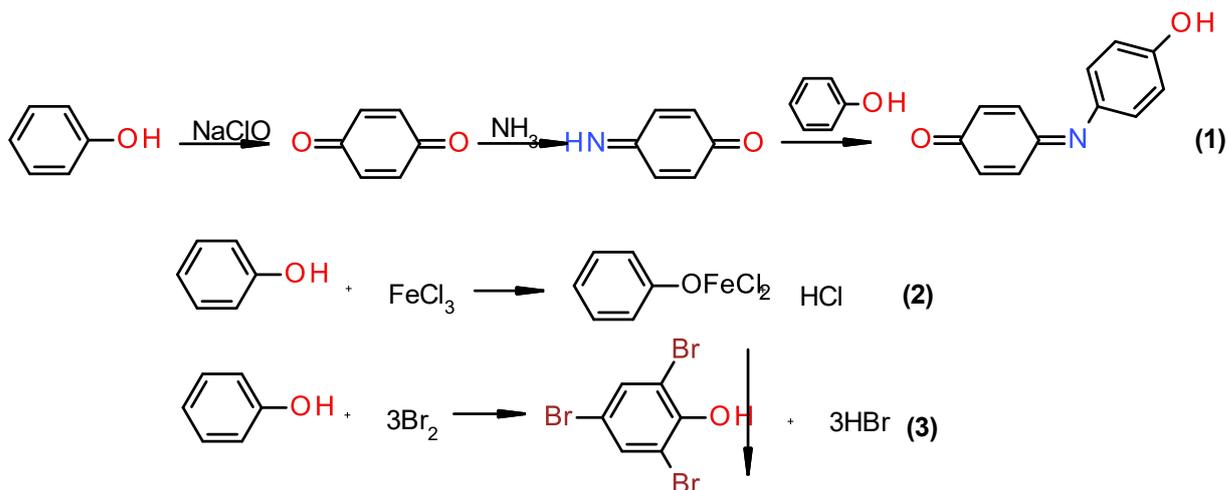


Рис 3.4. Реакции идентификации Фенола

Количественно определяют методом обратной броматометрии (ГФУ, U.S.P. и Ph. Eur.) (рис. 3.5). Субстанцию растворяют в воде, отбирают аликвотную часть и помещают в колбу с притертой стеклянной пробкой, добавляют излишек 0.0167 М раствора бромид-бромата и кислоты хлороводородной Р, закрывают пробкой, выдерживают в течение 30 мин, периодически перемешивая, затем оставляют на 10 мин. Вспомогательным реагентом является раствор калия йодида. Выделившейся йод титруют раствором натрия тиосульфата 0.1 М до появления слабо-желтой окраски. Потом добавляют раствора крахмала и хлороформа, продолжают титрование, перемешивают до обесцвечивания раствора. Параллельно проводят контрольный опыт (s=1).

Количественное определение сжиженного Фенола проводят по аналогичной методике используя образец раствора (2 г сжиженного фенола

помещают в мерную колбу на 1000 мл и доводят до нужного объема водой).

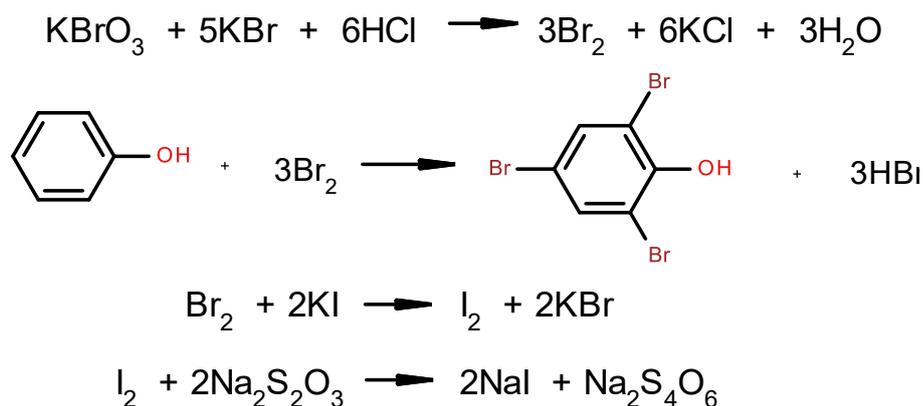


Рис. 3.5. Реакции количественного определения фенола

Предложенные методики идентификации и количественного определения можно предложить и адаптировать для анализа выбранного объекта работы: «Спрей Фенола 1 %» или Орасепт (содержание фенола 14 мг/мл).

Количественное содержание фенола в виде спрея рассчитывают по формулам:

$$T = \frac{c_{(\text{KBrO}_3)} \cdot S \cdot M_{(\text{фенола})}}{1000} \left(\frac{\text{г}}{\text{мл}} \right) \quad X_2 = \frac{(V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{к.о.}} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}^{\text{о.о.}}) \cdot K \cdot T \cdot V_{\text{пробису}}}{V_a}$$

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

Для характеристики методов анализа лекарственных форм на основе Хлоргексидина биглюконата, Повидон йода и Фенола были использованы монографии Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), Европейской (Ph. Eur.) и Американской фармакопей (U.S.P.). Полученные данные идентификации и количественного определения активных ингредиентов Хлоргексидина биглюконата, Повидона йода и Фенола в исследуемых лекарственных формах могут быть использованы для внедрения в разработку методик контроля качества антисептических средств на основе исследуемых агентов.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Систематизированы и проанализированы данные литературных источников относительно актуальности применения антисептических средств, выявлены наиболее эффективные и безопасные вещества, на которые проведен обзор научной и учебной литературы касательно особенностей методов анализа и выявления возможных методов для внедрения в разработку потенциальных методик контроля качества данных средств.
2. В качестве объектов для исследования были выбраны антисептические средства на основе Хлоргексидина биглюконата, Повидон-йода и Фенола, которые имеют широкое применение в дерматологии, стоматологии, хирургии, а также в повседневной жизни для лечения ран, дезинфекции кожи и ротовой полости.
3. В связи с внедрением в аналитические и фармакопейные методики контроля качества современных инструментальных методов, нами были систематизированы и описаны фармакопейные физико-химические методы, которые могут быть использованы для идентификации и количественного определения исследуемых объектов.
4. Для характеристики методов анализа лекарственных форм на основе Хлоргексидина биглюконата, Повидон йода и Фенола были использованы монографии Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), Европейской (Ph. Eur.) и Американской фармакопей (U.S.P.).
5. Полученные данные идентификации и количественного определения активных ингредиентов Хлоргексидина биглюконата, Повидона йода и Фенола в исследуемых лекарственных формах могут быть использованы для внедрения в разработку методик контроля качества антисептических средств на основе исследуемых агентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 15-е изд. – М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2009. – С. 873-897.
2. Медична хімія: навч. посіб. для студентів вищ. Навч. закл. / І.С. Гриценко, С.Г.Таран, Л.О.Перехода, та ін. ; за заг. ред. І.С. Гриценка. – Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017.- 552 с.
3. Dirk W. Lachenmeier, Chapter 26 - Antiseptic drugs and disinfectants with experience of the second year of COVID-19 pandemic-related side effects, Editor(s): Sidhartha D. Ray, Side Effects of Drugs Annual, Elsevier. – 2022. – 44. – P. 365-378, ISSN 0378-6080, ISBN 9780323989091, <https://doi.org/10.1016/bs.seda.2022.07.006>
4. Lachenmeier DW. Chapter 22 - Antiseptic drugs and disinfectants. In: Ray SD, editor. Side effects of drugs: Annual: A worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions. Elsevier. – 2016. – 38. – P. 211-216
5. Owens C.D., Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. J Hosp Infect. – 2008. – 70 (2). – P. 3-10.
6. Role of antiseptics in the prevention of surgical site infections / K. Echols, M. Graves, K.G. LeBlanc et al. Dermatol Surg. – 2015. – 41(6). – P. 667-76.
7. Maris P. Modes of action of disinfectants. Rev Sci Tech. – 1995. – 14(1). – P. 47-55.
8. Poppolo Deus F., Ouanounou A. Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. Int Dent J. – 2022. – 72(3). – P. 269-277.
9. Steinsapir K.D., Woodward J.A. Chlorhexidine Keratitis: Safety of Chlorhexidine as a Facial Antiseptic. Dermatol Surg. – 2017. – 43(1). – P. 1-6.
10. McDonnell G., Russell A.D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. Clin Microbiol Rev. – 1999. – 12(1). – P. 147-79.
11. Vanzi V., Pitaro R. Skin Injuries and Chlorhexidine Gluconate-Based Antisepsis in Early Premature Infants: A Case Report and Review of the Literature. J Perinat Neonatal Nurs. – 2018. – 32(4). – P. 341-350.

12. Association of Different Surgical Sterile Prep Solutions With Infection Risk After Cutaneous Surgery of the Head and Neck / M. Alam, J.L. Cohen, B. Petersen et al. *JAMA Dermatol.* – 2017. – 153(8). – P. 830-831.
13. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis / R.O. Darouiche, M.J. Wall, K.M. Itani et al. *N Engl J Med.* – 2010. – 362(1). – P.18-26.
14. Contact allergy to chlorhexidine in a tertiary dermatology clinic in Denmark. *Contact Dermatitis* / M.S. Opstrup, J.D. Johansen, C. Zachariae et al. – 2016. – 74(1). – P. 29-36.
15. Lachapelle J.M. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine: a re-evaluation study. *Contact Dermatitis.* – 2005. – 52(1). – P. 9-10.
16. Hann S., Hughes T.M., Stone N.M. Flexural allergic contact dermatitis to benzalkonium chloride in antiseptic bath oil. *Br J Dermatol.* – 2007. – 157(4). – P. 795-8.
17. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly / C. Baudouin, A. Labbé, H. Liang et al. *Prog Retin Eye Res.* – 2010. – 29(4). – P. 312-34.
18. Wilson M., Mowad C. Chloroxyleneol. *Dermatitis.* – 2007. – 18(2). – P. 120-1.
19. Immediate hypersensitivity to chlorhexidine: literature review / E. Beaudouin, G. Kanny, M. Morisset et al. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2004. – 36(4). – P. 123-6.
20. Chen P., Huda W., Levy N. Chlorhexidine anaphylaxis: implications for post-resuscitation management. *Anaesthesia.* – 2016. – 71(2). – P. 242-3.
21. Alcohol-based hand sanitizer exposures and effects on young children in the U.S. during the COVID-19 pandemic / L. McCulley, C. Cheng, E. Mentari et al. *Clin Toxicol (Phila).* – 2021. – 59(4). – P.355-356.
22. Merchel Piovesan Pereira B, Tagkopoulos I. Benzalkonium Chlorides: Uses, Regulatory Status, and Microbial Resistance. *Appl Environ Microbiol.* – 2019. – 85(13).
23. Concomitant contact-allergic reactions to iodopropynyl butylcarbamate and

- iodine / C. Vanhoutte, A. Goossens, L. Gilissen, Contact Dermatitis. – 2019. – 81(1). – P. 17-23.
24. Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics: The KIDs List / R.S. Meyers, J. Thackray, K.L. Matson et all. J Pediatr Pharmacol Ther. – 2020. – 25(3). – P. 175-191.
25. Isopropanol poisoning / R.J. Slaughter, R.W. Mason, D.M. Beasley et all. Clin Toxicol (Phila). – 2014. – 52(5). – P. 470-8.
26. FDA drug safety communication: FDA requests label changes and single-use packaging for some over-the-counter topical antiseptic products to decrease risk of infection. Clin Infect Dis. – 2014 Feb. – 58(3). – I-II.
27. Food and Drug Administration, HHS. Safety and Effectiveness of Health Care Antiseptics; Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use. Final rule. Fed Regist. – 2017 Dec 20. – 82(242). – P. 60474-503.
28. Antiseptic efficacy of an innovative perioperative surgical skin preparation: A confirmatory FDA phase 3 analysis / C.E. Edmiston, P. Lavin, M. Spencer et all. Infect Control Hosp Epidemiol. – 2020. – 41(6). – P. 653-659.
29. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
30. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – Т. 2. – 724 с.
31. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – Т. 3. – 732 с
32. European Pharmacopoeia, 10th Edition 2019, English: Council of Europe,

- 67075 Strasbourg Cedex, France. – 2019. ISBN: 978-92-871-8912-7.
33. Фармацевтический анализ: учеб. пособие. для студентов. высш. фармац. учеб. закл. / П. А. Безуглый, В. А. Георгиянц, И. С. Гриценко и др. ; под общ. ред. В. А. Георгиянц. - Х.: НФаУ: Золотые страницы, 2013. - 552 с.
 34. Фармацевтическая химия : учеб. пособие в 2 ч. / В. Г. Беликов. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 616 с
 35. Фармацевтическая химия: Учебник для студ. высш. фармац. уч. завед. и фармац. ф-тов высш. мед. уч. завед. III—IV уровней аккредитации / П. А. Безуглый, И.С. Гриценко, И. В. Украинец, и др.; Под общ. ред. П. О. Безуглого.— Х., 2017.— 552 с
 36. Simultaneous determination of iodide and iodate in povidone iodine solution by ion chromatography with homemade and exchange capacity controllable columns and column-switching technique / Zhongping Huang, Zuoyi Zhu, Qamar Subhani et all. *Journal of Chromatography A*. – 2012. – 1251. – P. 154-159, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.06.059>.
 37. A simple, rapid and sensitive method for the simultaneous determination of eighteen environmental phenols in human urine / Junjie Ao, Qianlong Zhang, Weifeng Tang. *Chemosphere*. – 2021. – 278. – P. 130-494, ISSN 0045-6535, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130494>.
 38. Determination of phenolic compounds in human saliva after oral administration of red wine by high performance liquid chromatography / T. Tartaglia, C. Romasco, E.D'Ovidio et all. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2022. –209. – P. 114486, ISSN 0731-7085, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114486>.
 39. Rapid synergistic cloud point extraction for simultaneous determination of five polar phenols in environmental water samples via high performance liquid chromatography with fluorescence detection / Weiting Liu, Meiyi Xie, Xiaotang Hao et all. *Microchemical Journal*. – 2021. – 164. – P. 105963. ISSN0026-265X, <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.105963>.
 40. Guangqun Jia, Xiaomao Liu, Xuemin Li, Zongyan Cui, Adan Li,

- Simultaneous determination of 20 phenolic compounds in propolis by HPLC-UV and HPLC-MS/MS / Yan Zhang, Cuiling Cao, Zhiwei Yang et al. *Journal of Food Composition and Analysis*. – 2023. – 115. – P. 104877, ISSN 0889-1575, <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.104877>.
41. Quantitative determination of carbasalate calcium derived metabolites, acetylsalicylic acid and salicylic acid, in six animal foods using liquid-liquid extraction method coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry / Weijia Zheng, Kyung-Hee Yoo, A.M. Abd El-Aty et al. *Food Chemistry*. – 2019. – 278. – P. 744-750. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.118>.
 42. HPLC determination of ibuprofen, diclofenac and salicylic acid using hollow fiber-based liquid phase microextraction (HF-LPME) / María Ramos Payán, Miguel Ángel Bello López, Rut Fernández-Torres et al. *Analytica Chimica Acta*. – 2009. – 653. – P. 184-190.
 43. Development and validation of a stability-indicating HPLC method for simultaneous determination of salicylic acid, betamethasone dipropionate and their related compounds in Diprosalic Lotion® / Minshan Shou, Wilmer A. Galinada, Yu-Chien Wei et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2009. – 50, (3). – P. 356-361, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.05.015>.
 44. . Llorent-Martínez E.J, Ortega-Barrales P., Molina-Díaz A. Chemiluminescence optosensing implemented with multicommutation: Determination of salicylic acid, *Analytica Chimica Acta*. – 2006. – 580 (2). – P. 149-154, <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.07.053>.
 45. On-plate spot test for identification and separation of benzalkonium chloride and cetrimide in drug samples: A mechanistic view / Ali Mohammad, Asma Siddiq, Rizwana Mobin et al. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. – 2014. – 20(4). – P. 1697-1702. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2013.08.019>.
 46. Rapid analysis of benzalkonium chloride using paper spray mass spectrometry

- / Jingjing Liu, Wenjie Deng, Muqian Yu et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2017. – 145. – P. 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.030>.
47. Development and validation of a rapid ultra-high performance liquid chromatography method for the assay of benzalkonium chloride using a quality-by-design approach / Rangan Mallik, Srividya Raman, Xiaoli Liang et al. *Journal of Chromatography A*. – 2015. – 1413. – P. 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.08.010>.
48. Determination of benzalkonium chloride preservative in pharmaceutical formulation of eye and ear drops using new potentiometric sensors M. Gaber, Hazem M. Abu Shawish, Abdalla M. Khedr et al. *Materials Science and Engineering: C*. – 2012. – 32(8). – P. 2299-2305. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.06.018>.
49. Detection of benzalkonium chloride and polyhexamethylene guanidine hydrochloride using novel organic gel-based amperometric electrode and HILIC DAD / Leonid Yu. Martynov, Konstantin A. Sakharov, Yana I. Pavel'eva et al. *Microchemical Journal*. – 2022. – 183. – P. 107988. ISSN 0026-265X. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.107988>.
50. HPLC determination of chlorhexidine gluconate and p-chloroaniline in topical ointment / L. Havlíková, L. Matysová, L. Nováková et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2007. – 43 (3). – P. 1169-1173. ISSN 0731-7085. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.09.037>.
51. Carbon-nanotube amperometric sensor for selective determination of 4-chloroaniline in commercial chlorhexidine solutions / Rodrigo H.O. Montes, Ana P. Lima, Vagner B. dos Santos et al. *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2016. – 231. – P. 38-44. ISSN 0925-4005. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.02.139>.
52. The Comparative Efficacy of Chlorhexidine Gluconate and Povidone-iodine Antiseptics for the Prevention of Infection in Clean Surgery / R. G.Wade, N. E. Burr, McCauley G. et al. *Annals of Surgery*. – 2021. – 274 (6). – P. .e481-

e488.

53. Huang Y. H. & Huang J. T. Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-CoV-2 in COVID-19 patients, *Journal of Medical Virology*. – 2021. – 93 (7). – P. 4370-4373.
54. World Health Organization. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR (eds.). WHO Model Formulary 2008. World Health Organization. – 2009. – P. 321-323. hdl:10665/44053. ISBN 9789241547659.
55. British National Formulary (BNF), 69th Edition. British Medical Association; Joint Formulary Committee. 6 March 2015. – P. 840. ISBN 9780857111562. OCLC 1031488649.
56. Sneader W. *Drug Discovery: A History*. John Wiley & Sons. 31 October 2005. – p. 68. ISBN 9780470015520. OCLC 62301847.
57. World Health Organization. World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list 2021. Geneva: World Health Organization. hdl:10665/345533. WHO/MHP/HPS/EML/2021.02.
58. Kutscher, Bernhard. "Dermatologicals (D), 4. Antiseptics and Disinfectants (D08), Anti-Acne Preparations (D10), and Other Dermatological Preparations (D11)". *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. – 2020. – P. 1-22. doi:10.1002/14356007.w08_w03. ISBN 9783527303854. S2CID 225472250.
59. Jasek W. *Austria-Codex (in German) (62nd ed.)*. Vienna: Österreichischer Apothekerverlag (Austrian pharmacist publishing company). – 2007. – P. 983-5. ISBN 978-3-85200-181-4.
60. Компендиум. Лекарственные препараты. — Украинский фармакологический компендиум 2011.
61. US Pharmacopoeia, UPS 2021. <https://online.uspnf.com/uspnf/document/>

ПРИЛОЖЕНИЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ А



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

Bouhassana S., Sidorenko L.V.
Scientific supervisor: Gorokhova O.V.

брав(ла) участь у роботі
XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла Котвицька

Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р, м. Харків



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

нагороджується

Soufiane Bouhassana

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
фармацевтичної хімії
XXIX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла Котвицька

Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р.
м. Харків



ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ А

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**МАТЕРІАЛИ
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ**

**19-21 вересня 2023 року
м. Харків**

**Харків
НФаУ
2023**

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ А

USING PHARMACOPOEIAL METHODS FOR IDENTIFICATION AND ASSAY OF DOSAGE FORMS BASED ON CHLORHEXIDINE GLUCONATE

Bouhassana S., Sidorenko L.V.

Scientific supervisor: Gorokhova O.V.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

gorokhova1263@gmail.com

Introduction. The use of antiseptics has increased significantly in various medical and professional settings, as well as in the home, due to their antiviral properties in the context of the ongoing coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Also, the use of this class of drugs is widely used by consumers to prevent infection during seasonal colds and flu. In connection with such popularity of use, the aspect of studying the quality of this group of agents is very important, since the appearance of cheap analogues of many antiseptics in recent years indicates the use of low-quality substances or counterfeit products. Such actions can lead to undesirable side effects. Another aspect of poor quality, in addition to determining the authenticity of the active ingredients, is its quantitative content, which must correspond to that stated in the regulatory documentation or quality certificates. Failure to comply with this parameter can lead to a decrease in the antimicrobial and antiviral properties of the antiseptics used. Therefore, the study of existing and possible methods of quality control of known antiseptic agents is an urgent study.

Aim. Using of pharmacopoeial methods for the identification and assay of dosage forms based on Chlorhexidine gluconate in order to introduce potential quality control methods into the development.

Materials and methods. As objects, antiseptics based on Chlorhexidine gluconate (solution and gel) were chosen, which are widely used in dermatology, dentistry, surgery, as well as in everyday life for the treatment of wounds and skin disinfection. For the study, pharmacopoeias methods of analysis were used.

Results and discussion. For the identification and quantification (assay) of Chlorhexidine gluconate in dosage forms for topical use, the quality control methods of the European (Ph. Eur.) and American Pharmacopoeia (U.S.P.) monographs were used. The table systematizes the data of quality parameters for the solution and gel of Chlorhexidine gluconate.

Секція 3

«СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ»

Table. Quality parameters of dosage forms for topical application of Chlorhexidine gluconate (Ph. Eur and U.S.P.)

Quality parameters	Ph. Eur.	U.S.P.
Identification	For solutions: A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24). B. Thin layer chromatography (2.2.27). C. With sodium hydroxide solution on titan yellow paper. The precipitate formed melts (2.2.14) 132°C-136°C. D. With a solution of cetrимide, strong sodium hydroxide solution and bromine water bromine water, a deep red color is produced	For solutions: A. Infrared absorption spectrophotometry. B. Thin layer chromatography For gel: A. The UV spectrum of the major peak of the Sample solution corresponds to that of the Standard solution, as obtained in the Assay B. The retention time of the major peak of the Sample solution corresponds to that of the Standard solution, as obtained in the Assay. C. Thin layer chromatography
Assay	Acidimetry in a non-aqueous medium, determining the end-point potentiometrically (2.2.20). Content: 190 g/L to 210 g/L (C ₂₂ H ₃₀ Cl ₂ N ₁₀ 2C ₆ H ₁₂ O ₇).	Liquid chromatography. Content: 19.0%-21.0% (C ₂₂ H ₃₀ Cl ₂ N ₁₀ 2C ₆ H ₁₂ O ₇)

Conclusions. The obtained data on the identification and assay determination of the active ingredient of Chlorhexidine gluconate in the studied dosage forms can be used to introduce into the development of quality control methods for antiseptics based on the studied agent.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра фармацевтической химии
Уровень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
фармацевтической
химии

Виктория ГЕОРГИЯНЦ
“24” августа 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Суфиян БУХАССАНА

1. Тема квалификационной работы: «Возможные методы анализа антисептиков разных химических групп»,
руководитель квалификационной работы: Ольга ГОРОХОВА, к.хим.н., доцент,
утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: возможные методы анализа антисептиков разных химических групп.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): 1) аргументировать выбор объектов исследования, 2) провести сравнительную характеристику фармакопейных методов анализа активных антисептических ингредиентов: хлоргексидина биглюконата, повидон йода и фенола, 3) предложить оптимальные методы анализа лекарственных форм исследуемых объектов для внедрения в разработку потенциальных методик контроля качества.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
таблиц –4 , рисунков – 20

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Ольга ГОРОХОВА, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	05.09.2022	05.09.2022
2	Ольга ГОРОХОВА, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	19.12.2022	19.12.2022
3	Ольга ГОРОХОВА, доцент заведения высшего образования кафедры фармацевтической химии	02.02.2023	02.02.2023

7. Дата выдачи задания: «24» августа 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ п/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Антисептики эффективный класс антимикробных средств. Методы анализа антисептиков разных химических групп. (обзор литературы). Написание раздела 1.	сентябрь-ноябрь 2022 г.	выполнено
2	Характеристика и аргументация выбора объектов и методов исследования. Написание раздела 2.	декабрь 2022 г.- январь 2023г.	выполнено
3	Использование фармакопейных методов идентификации и количественного определения лекарственных форм на основе хлоргексидина биглюконата	февраль 2023 г.	выполнено
4	Использование фармакопейных методов идентификации и количественного определения лекарственных форм на основе повидон йода и фенола.	март 2023 г.	выполнено
5	Написание раздела 3 и выводов. Оформление квалификационной работы и представление в ЭК.	апрель 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Суфиян БУХАССАНА

Руководитель квалификационной работы

_____ Ольга ГОРОХОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі фармацевтичної хімії			
Бухассана Суфіан	Методи аналізу антисептиків різних хімічних груп	Methods of analysis of different chemical groups antiseptics	Горохова О.В., к.х.н., доц. Колесник С.В., д.ф.н., проф.

Підстава: подання деканом факультета ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 112623 від «26» квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Бухассана Суфіан, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Методи аналізу антисептиків різних хімічних груп / Methods of analysis of different chemical groups», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

25%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Суфиян БУХАССАНА

на тему: «Возможные методы анализа антисептиков разных химических групп»

Актуальность темы. Использование антисептических средств значительно возросло в различных медицинских и профессиональных учреждениях, а также в домашних условиях из-за их противовирусных свойств относительно тяжелого острого респираторного синдрома корона вируса 2 (SARS-CoV-2). Также применение этого класса средств широко используется потребителями для предотвращения инфицирования в период сезонных простудных заболеваний и гриппа. В связи с такой популярностью применения очень важным является аспект изучения качества этой группы средств, так как появления дешевых аналогов многих антисептиков в последнее время свидетельствует о применении некачественных субстанций или фальсификатов.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. В качестве объектов для исследования были выбраны антисептические средства на основе Хлоргексидина, Повидон-йода и Фенола, которые имеют широкое применение в дерматологии, стоматологии, хирургии, а также в повседневной жизни для лечения ран, дезинфекции кожи и ротовой полости. Для характеристики методов анализа выбранных лекарственных форм были использованы монографии Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), Европейской (Ph. Eur.) и Американской фармакопей (U.S.P.). Полученные данные идентификации и количественного определения активных ингредиентов в исследуемых лекарственных формах могут быть

использованы для внедрения в разработку методик контроля качества антисептических средств на основе исследуемых агентов.

Оценка работы. Соискателем самостоятельно осуществлен обзор научной литературы в области применения и методов анализа антисептиков как эффективного класса антимикробных средств. Под руководством руководителя были выбраны, систематизированы и проанализированы данные относительно фармакопейных методов идентификации и количественного определения лекарственных форм выбранных объектов. Автор самостоятельно интерпретировал результаты исследования и формулировал соответствующие выводы.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Работа выполнена на высоком уровне с практической значимостью полученных результатов. Работа по тематике, уровню выполнения, обоснованностью выводов соответствует требованиям, предъявляемым к выпускным квалификационным работам, и может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии.

Научный руководитель _____ Ольга ГОРОХОВА

«07» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр
специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Суфиян БУХАССАНА

на тему: «Возможные методы анализа антисептиков разных химических групп».

Актуальность темы. Антисептики имеют широкое применения в области профилактики инфицирования вирусными инфекциями и бактериями, в хирургии, а также для лечения ран различного происхождения. Из-за необходимости применения достаточно широкой аудитории пациентов, важной задачей является изучения качества этой группы средств. На сегодня существует множество дешевых аналогов антисептиков, что свидетельствует о применении некачественных субстанций или фальсификатов. Это может привести к появлению нежелательных побочных эффектов, снижению активности и биодоступности. Поэтому изучение существующих и возможных методов контроля качества известных антисептических средств является актуальным направлением исследования.

Теоретический уровень работы. Работа состоит из вступительной части, обзора литературы, раздела аналитических исследований. Цель и задачи исследования сформулированы четко и направлены на комплексное решение исследуемой проблемы. Были выбраны, систематизированы и проанализованы данные относительно фармакопейных методов идентификации и количественного определения лекарственных форм выбранных объектов. В работе четко интерпретированы результаты исследования и сформулированы соответствующие выводы.

Предложения автора по теме исследования. Полученные результаты могут быть использованы для внедрения в разработку методик контроля качества антисептических средств на основе исследуемых агентов

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. В качестве объектов для исследования были выбраны антисептические средства на основе Хлоркексидина Повидон-йода и Фенола, которые широко применяются в дерматологии, стоматологии, хирургии, а также в повседневной жизни для лечения ран, дезинфекции кожи и ротовой полости. В работе были систематизированы и описаны фармакопейные физико-химические методы, которые могут быть использованы для идентификации и количественного определения исследуемых объектов. Для характеристики методов анализа лекарственных форм на основе Хлоркексидина биглюконата, Повидон йода и Фенола были использованы монографии фармакопей: ГФУ, Ph. Eur и U.S.P. Полученный органайзер данных может быть использован для внедрения в разработку методик контроля качества антисептических средств данного ряда веществ.

Недостатки работы. Необходимо отметить некоторые неточности в работе. Желательно представить полученные результаты в форме таблиц или схем. В работе встречается небольшое количество грамматических ошибок. Представленные замечания не принципиальны и существенно не влияют на практическую ценность квалификационной работы.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Суфиян БУХАССАНА на тему: «Возможные методы анализа антисептиков разных химических групп» может быть рекомендована к официальной защите в экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета, а ее автор заслуживает высокой оценки.

Рецензент _____

проф. Сергей КОЛЕСНИК

«14» апреля 2023 г.

ПРОТОКОЛ № 10
засідання кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
від 21квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

Георгіянц В. А. зав.каф., проф., Власов С. В. проф., Сидоренко Л. В. проф., Бевз Н. Ю. доц., Абу Шарк А.І. доц., Гарна Н. В. доц., Грудько В. О. доц., Головченко О. С. доц., Горохова О. В. доц., Гриненко В.В. доц., Колісник О.В. доц., Северіна Г.І. доц., Михайленко О.О. доц., Григорів Г.В. асис.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: заслухати звіти про стан виконання кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти Суфиян БУХАССАНА, студента факультету з підготовки іноземних громадян на тему: «Возможные методы анализа антисептиков разных химических групп», керівник доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії, к.х.н. Ольга ГОРОХОВА

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Суфиян БУХАССАНА до офіційного захисту в ЕК.

Голова

Зав. кафедри, доктор фарм. наук, проф. _____ Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

(підпис)

Секретар

канд. фарм. наук, доц. _____ Олена КОЛІСНИК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Суфіян БУХАССАНА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Можливі методи аналізу антисептиків різних хімічних груп».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Суфіян БУХАССАНА за час виконання роботи і узагальнення отриманих результатів проявив себе кваліфікованим спеціалістом. Роботу виконала вчасно, має добру практичну та теоретичну підготовку. Кваліфікаційна робота здобувача вищої освіти Суфіян БУХАССАНА може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ольга ГОРОХОВА

«07» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Суфіян БУХАССАНА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
фармацевтичної хімії

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«21» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено
в Экзаменационной комиссии

« ____ » _____ июня _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,
доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / _____ /