

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМНОГО ВЛИЯНИЯ КИСЛОТЫ САЛИЦИЛОВОЙ И РЕЗОРЦИНА НА ИХ СТАБИЛЬНОСТЬ В СПИРТОВОМ РАСТВОРЕ ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ

© А.С. Зверева, Г.Ю. Чекулаева, Р.М. Стрельцова

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
Рязань, Российская Федерация

Цель. Изучение взаимного влияния кислоты салициловой и резорцина на химическую стабильность в спиртовом растворе при совместном присутствии, определение срока годности данного лекарственного препарата.

Материалы и методы. Объект исследования: спиртовой раствор, содержащий резорцин и кислоту салициловую. Контроль стабильности проводился на основании оценивания органолептических свойств и изменения количественного содержания резорцина и кислоты салициловой в процессе хранения. Количественное определение резорцина проводили методом обратной броматометрии; кислоты салициловой – методом алкалометрии. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии с требованиями ОФС ГФ РФ 13 издания.

Результаты. Органолептический контроль показал, что изменение цвета раствора наблюдалось к 30-м суткам хранения. Количественное содержание резорцина постепенно уменьшается начиная с 20-х суток вследствие окислительных процессов и к 30-му дню хранения выходит за пределы допустимых отклонений. Количественное содержание кислоты салициловой в растворе увеличивается после 20-х суток хранения в результате окислительных процессов, протекающих с образованием продуктов кислого характера и к 30-м суткам в двух исследуемых растворах из шести выходит за пределы допустимых отклонений. Исследование степени влияния вида упаковочной тары показало, что использование для отпуска раствора флаконов, изготовленные из медицинского тарного обесцвеченного стекла марки МТО значительно снижает стабильность исследуемого раствора. Количественное содержание резорцина и кислоты салициловой выходит за пределы допустимых норм к 20-м суткам хранения.

Выводы. Установлено, что содержание кислоты салициловой и резорцина в спиртовом растворе остается в пределах нормы в течении 25-и суток хранения, что позволяет рекомендовать срок годности данного раствора – 20 суток. Отпуск раствора из аптек возможен только во флаконах, изготовленных из светозащитного стекла.

Ключевые слова: *резорцин, кислота салициловая, спиртовой раствор, стабильность, срок годности.*

STUDY OF MUTUAL INFLUENCE OF SALICYLIC ACID AND RESORCINOL ON THEIR STABILITY IN THEIR JOINT PRESENCE IN ALCOHOL SOLUTION

A.S. Zvereva, G.Ju. Chekulaeva, R.M. Streltsova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation



Aim. Study of mutual influence of salicylic acid and resorcinol on their chemical stability in the joint presence in alcoholic solution, determination of period of validity of this drug.

Materials and Methods. Study object: alcoholic solution containing resorcinol and salicylic acid. Control of stability was based on evaluation of organoleptic properties and changes in the quantity of resorcinol and salicylic acid during storage. The quantity of resorcinol was determined by the method of reverse bromatometry; the quantity of salicylic acid – by alkalimetry. Statistical analysis of the results was performed in accordance with the requirements of General Monograph of Russian State Pharmacopoeia, 13th edition.

Results. Organoleptic control showed a change in the color of the solution by the 30th day of storage. The quantitative content of resorcinol gradually decreased after the 20th day due to oxidative processes, and went beyond the control limits by the 30th day of storage. The quantitative content of salicylic acid in the solution increased after 20 days of storage due to oxidative processes associated with formation of acidic products, and by the 30th day went beyond the control limits in two of six studied samples. A study of the influence of package showed that in flasks made of colorless packing medical glass (MTO grade) stability of the studied solution considerably decreased. The quantitative contents of resorcinol and salicylic acid went beyond the permissible limits by the 20th day of storage.

Conclusions. It was observed that the content of salicylic acid and resorcinol in alcoholic solution kept within the normal limits within 25 days of storage, and this allows to recommend 20-day period of validity of this solution. The solution should be dispensed from pharmacies only in flasks made of dimming glass.

Keywords: *resorcinol, salicylic acid, alcoholic solution, stability, period of validity.*

В современном мире кожные заболевания встречаются все чаще и чаще. Причина тому – вирулентность болезнетворных агентов, снижение иммунитета у подверженных риску групп населения, загрязнение окружающей среды, стрессы и т.д. Арсенал лекарственных средств, используемых для лечения кожных заболеваний обширен и постоянно обновляется. Однако, наряду с современными, вновь создаваемыми лекарственными препаратами, достаточно востребованы и хорошо зарекомендовавшие себя такие лекарственные средства, как резорцин и кислота салициловая. Спектр заболеваний, для лечения которых рекомендуются эти фармацевтические субстанции однотипен: себорея, грибковые заболевания, обыкновенные угри и ряд других [1].

Резорцин и кислота салициловая в лекарственной терапии дерматологических заболеваний применяются как отдельно, так и при совместном присутствии в одной лекарственной форме с целью усиления терапевтического действия. Кислота салициловая выпускается фармацев-

тической промышленностью в виде следующих лекарственных форм: мази, спиртовые растворы различных концентраций, паста; резорцин – в виде мази [2]. Спиртовой раствор резорцина нестабилен вследствие присутствия в его структуре легко окисляющегося фенольного гидроксила, что ограничивает его срок годности.

В связи с нестабильностью, спиртовые растворы резорцина изготавливаются в условиях аптек по экстермпоральной рецептуре в виде однокомпонентных растворов 1% и 2% концентрации, а также входит в многокомпонентные спиртовые растворы [3].

Одним из таких растворов является раствор, содержащий резорцин и кислоту салициловую. Кислота салициловая в своей структуре имеет карбоксильную группу и фенольный гидроксил, что может оказать влияние на стабильность резорцина и срок годности спиртового раствора. В соответствии с требованиями действующей нормативной документации, срок годности большинства лекарственных форм аптечного изготовления составляет 10 суток. Поскольку используемый рас-

творитель – спирт этиловый, обладает бактерицидным действием, ограничение срока годности спиртового раствора может быть связано только с химической стабильностью субстанций.

Целью настоящего исследования является изучение взаимного влияния кислоты салициловой и резорцина на химическую стабильность указанных лекарственных средств в спиртовом растворе при совместном присутствии, а также определение срока годности данного лекарственного препарата.

Материалы и методы

Объектом исследования являлся спиртовой раствор, содержащий резорцин и кислоту салициловую следующего состава:

Резорцина

Кислоты салициловой поровну по 0,6

Спирта этилового 70% до 30 мл

Спиртовые растворы изготавливали в соответствии с требованиями ОФС ГФ РФ 13 издания 1.4.1.0011.15 «Растворы» [4] и приказа МЗ РФ № 751н от 26 октября 2015 [5]. Для упаковки полученных

растворов использовали флаконы, изготовленные из медицинского светозащитного оранжевого стекла марки ОС. Органолептический контроль растворов проводили согласно требованиям приказа МЗ РФ №751н от 26 октября 2015 [5].

Количественное определение резорцина проводили методом обратной броматометрии; кислоты салициловой – методом алкалиметрии [6].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии с требованиями ОФС ГФ РФ 13 издания [4].

Результаты и их обсуждение

Органолептические свойства раствора (цвет, запах, отсутствие осадка) оставались неизменными в течение 25 суток хранения. К 30-м суткам цвет раствора изменился и приобрел слабозеленое окрашивание. Остальные показатели оставались в пределах нормы.

Результаты определения количественного содержания резорцина в исследуемом спиртовом растворе в процессе хранения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание резорцина в спиртовом растворе в процессе хранения

Время хранения, сутки		Номер опыта					
		1	2	3	4	5	6
1	количество, г	0,58	0,59	0,59	0,60	0,61	0,60
	метрологическая характеристика	$x = 0,597 S = 0,00883 \epsilon_1 = [0,587 \div 0,607]$ $S^2 = 0,000078 S_x = 0,0036$					
10	количество, г	0,58	0,59	0,59	0,60	0,60	0,59
	метрологическая характеристика	$x = 0,594 S = 0,00790 \epsilon_1 = [0,585 \div 0,603]$ $S^2 = 0,0000502 S_x = 0,0032$					
15	количество, г	0,58	0,59	0,59	0,59	0,60	0,59
	метрологическая характеристика	$x = 0,591 S = 0,004 \epsilon_1 = [0,575 \div 0,585]$ $S^2 = 0,000016 S_x = 0,0016$					
20	количество, г	0,57	0,57	0,58	0,58	0,59	0,58
	метрологическая характеристика	$x = 0,581 S = 0,00578 \epsilon_1 = [0,574 \div 0,588]$ $S^2 = 0,0000334 S_x = 0,0024$					
25	количество, г	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57
	метрологическая характеристика	$x = 0,571 S = 0,00491 \epsilon_1 = [0,565 \div 0,577]$ $S^2 = 0,000024 S_x = 0,0002$					
30	количество, г	0,53	0,53	0,52	0,53	0,53	0,53
	метрологическая характеристика	$x = 0,531 S = 0,00407 \epsilon_1 = [0,526 \div 0,536]$ $S^2 = 0,0000166 S_x = 0,0017$					

Как свидетельствуют результаты исследования, содержание резорцина постепенно уменьшается, начиная с 20-х суток

вследствие окислительных процессов, и к 30-му дню хранения выходит за пределы допустимых отклонений $[0,558 \div 0,642]$.

Результаты определения количественного содержания салициловой кислоты

в исследуемом спиртовом растворе представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание салициловой кислоты в спиртовом растворе в процессе хранения

Время хранения, сутки		Номер опыта					
		1	2	3	4	5	6
1	количество, г	0,60	0,61	0,61	0,59	0,61	0,60
	метрологическая характеристика	$x = 0,604 S = 0,00656 \varepsilon_1 = [0,596 \div 0,612]$ $S^2 = 0,000043 S_x = 0,0027$					
10	количество, г	0,60	0,61	0,61	0,60	0,61	0,61
	метрологическая характеристика	$x = 0,607 S = 0,00498 \varepsilon_1 = [0,601 \div 0,613]$ $S^2 = 0,0000248 S_x = 0,002$					
15	количество, г	0,61	0,62	0,61	0,61	0,61	0,61
	метрологическая характеристика	$x = 0,611 S = 0,00377 \varepsilon_1 = [0,607 \div 0,615]$ $S^2 = 0,0000142 S_x = 0,0015$					
20	количество, г	0,62	0,62	0,62	0,62	0,62	0,62
	метрологическая характеристика	$x = 0,618 S = 0,002 \varepsilon_1 = [0,616 \div 0,620]$ $S^2 = 0,00004 S_x = 0,000816$					
25	количество, г	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63
	метрологическая характеристика	$x = 0,628 S = 0,00173 \varepsilon_1 = [0,626 \div 0,630]$ $S^2 = 0,00003 S_x = 0,00071$					
30	количество, г	0,65	0,64	0,64	0,64	0,64	0,65
	метрологическая характеристика	$x = 0,642 S = 0,00447 \varepsilon_1 = [0,637 \div 0,647]$ $S^2 = 0,00002 S_x = 0,0018$					

Как свидетельствуют результаты исследования, содержание кислоты салициловой в растворе увеличивается к 20-м суткам хранения вследствие окислительных процессов с образованием продуктов кислого характера и к 30-м суткам эксперимента в двух исследуемых растворах из шести выходит за пределы допустимых отклонений $[0,558 \div 0,642]$ [7]. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что в течение 25-и суток количественное содержание резорцина и кислоты салициловой находилось в пределах нормы. Интенсивность процесса окисления резорцина незначительно увеличивается с повышением pH среды. В кислой среде происходит разложение образующихся при окислении резорцина хиноидных соединений.

С целью выявления степени влияния вида упаковки нами изучена стабильность резорцина и кислоты салициловой в процессе их хранения во флаконах, изготовленные из медицинского тарного обесцвеченного стекла марки МТО.

Результаты определения количественного содержания резорцина в исследуемом спиртовом растворе в процессе хранения во флаконах из бесцветного стекла представлены в таблице 3.

Как свидетельствуют полученные результаты исследования, содержание резорцина уменьшается, начиная с 15-и суток хранения, на 10-е сутки раньше в сравнении с использованием флаконов из светозащитного стекла и к 20-му дню хранения выходит за пределы допустимых отклонений $[0,558 \div 0,642]$.

Аналогичные результаты получены при исследовании содержания кислоты салициловой в спиртовом растворе в процессе хранения, которые представлены в таблице 4.

Как свидетельствуют результаты исследования, увеличение содержания кислоты салициловой наблюдается уже на 15-е сутки хранения и к 20-м суткам выходит за пределы допустимых отклонений.

Таблица 3

**Содержание резорцина в процессе хранения раствора
во флаконах из бесцветного стекла**

Время хранения, сутки		Номер опыта					
		1	2	3	4	5	6
1	количество, г	0,58	0,58	0,59	0,60	0,59	0,60
	метрологическая характеристика	$x = 0,592S = 0,00755 \epsilon_1 = [0,583 \div 0,601]$ $S^2 = 0,000057 S_x = 0,0031$					
10	количество, г	0,58	0,58	0,58	0,59	0,58	0,58
	метрологическая характеристика	$x = 0,583S = 0,00293 \epsilon_1 = [0,580 \div 0,586]$ $S^2 = 0,000086 S_x = 0,0012$					
15	количество, г	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57
	метрологическая характеристика	$x = 0,571S = 0,00491 \epsilon_1 = [0,565 \div 0,577]$ $S^2 = 0,000024 S_x = 0,002$					
20	количество, г	0,52	0,54	0,53	0,53	0,54	0,52
	метрологическая характеристика	$x = 0,532S = 0,00711 \epsilon_1 = [0,524 \div 0,540]$ $S^2 = 0,0000506 S_x = 0,0029$					

Таблица 4

**Содержание салициловой кислоты в растворе в процессе хранения
во флаконах из бесцветного стекла**

Время хранения, сутки		Номер опыта					
		1	2	3	4	5	6
1	количество, г	0,60	0,60	0,59	0,59	0,61	0,60
	метрологическая характеристика	$x = 0,599S = 0,00707 \epsilon_1 = [0,591 \div 0,607]$ $S^2 = 0,00005 S_x = 0,0021$					
10	количество, г	0,61	0,61	0,60	0,60	0,61	0,60
	метрологическая характеристика	$x = 0,605S = 0,00382 \epsilon_1 = [0,601 \div 0,609]$ $S^2 = 0,0000146 S_x = 0,0016$					
15	количество, г	0,63	0,62	0,63	0,62	0,63	0,63
	метрологическая характеристика	$x = 0,626S = 0,00417 \epsilon_1 = [0,621 \div 0,631]$ $S^2 = 0,0000174 S_x = 0,0017$					
20	количество, г	0,65	0,65	0,64	0,65	0,64	0,64
	метрологическая характеристика	$x = 0,647S = 0,00397 \epsilon_1 = [0,643 \div 0,651]$ $S^2 = 0,0000158 S_x = 0,0016$					

Проведенные исследования показывают значительное влияние упаковочной тары на стабильность данного спиртового раствора. Упаковка спиртового раствора, содержащего резорцин и кислоту салициловую изготавливаемого по экстермпоральной рецептуре недопустима во флаконы, полученные из медицинского тарного обесцвеченного стекла марки МТО.

Выводы

1. Изучено взаимное влияние кислоты салициловой и резорцина на их химическую стабильность в спиртовом растворе при совместном присутствии в процессе хранения. Показано, что стабильность указанных лекарственных средств сохраняется в течение 25-и суток хранения.

2. На основании проведенных исследований предлагается срок годности данного спиртового раствора 20 суток.

3. Исследована степень влияния упаковочной тары на стабильность кислоты салициловой и резорцина в процессе хранения. Установлено, что недопустимо использование флаконов из бесцветного стекла для отпуска и хранения спиртового раствора с резорцином и кислотой салициловой.

Дополнительная информация

Конфликт интересов: отсутствует.

Участие авторов:

Определение количественного содержания фармацевтических веществ в спиртовых растворах; статистическая обработка результатов исследования – Зверева А.С.

Поиск и обработка методов количественного анализа; химическая часть исследования; анализ литературы; написание текста – Чекулаева Г.Ю.

Реализация технологической части исследования; анализ литературы; написание текста – Стрельцова Р.М.

Литература

1. Дмитренко С.В., Вернигородский С.В. Морфологическая оценка эффективности лечения ихтиоза с применением ретиноидов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015. №2. С. 12-32.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна; 2005.
3. Зверева А.А., Чекулаева Г.Ю., Стрельцова Р.М. Контроль стабильности и коррекция сроков годности спиртовых растворов с резорцином // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2017. Т. 5, №1. С. 102-109. doi:10.23888/HMJ20171102-109
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIII-е изд. М.; 2015. Т. 2, 3.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 октября 2015 г. №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». М.; 2015.
6. Кулешова М.И., Гусева Л.Н., Сивицкая О.К. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. 2-е изд. М.: Медицина; 1989.
7. Чекулаева Г.Ю., Громова З.Ф. Метод количественного определения некоторых производных пара-аминофенола в фармацевтическом и токсикологическом исследованиях // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. Т. 22, №2. С. 130-134.

References

1. Dmitrenko SV, Vernygorodskiy SV. Morphological evaluation of the effectiveness treatment of ichthyosis with the use of retinoids. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2015;(2):12-32. (In Russ).
2. Mashkovskij MD. *Lekarstvennye sredstva*. 15th ed. Moscow: New wave; 2005. (In Russ).
3. Zvereva AA, Strel'tsova RM, Chekulaeva GYu. Stability control and resorcinol alcoholic solution storage period correction. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2017;5(1):102-9. (In Russ). doi:10.23888/HMJ20171102-109
4. Ministry of Health of the Russian Federation. *Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii*. 13th ed. Moscow; 2015. Vol. 2, 3. (In Russ).
5. *Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 26 October 2015 №751n «Ob utverzhdenii pravil izgotovleniya i otpuska lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya aptechnymi organizatsiyami, individual'nymi predprinimatel'nyami, imeyushchimi litsenziyu na farmatsevticheskuyu deyatel'nost'»*. Moscow; 2015. (In Russ).
6. Kuleshova MI, Guseva LN, Sivitskaya OK. *Analiz lekarstvennykh form, izgotovlyayemykh v aptekakh*. 2nd ed. Moscow: Medicine; 1989. (In Russ).
7. Chekulaeva GYu, Gromova ZF. The method of quantitative evaluation of some para-aminophenol derivatives in pharmaceutical and chemico-toxicological investigations. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;22(2):130-4. (In Russ).

Информация об авторах [Authors Info]

Зверева А.А. – провизор аптеки, Владимир, Российская Федерация.
A.A. Zvereva – pharmacist in a pharmacy, Vladimir, Russian Federation.

Чекулаева Г.Ю. – к.биол.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.
SPIN: 9540-8770, ORCID ID: 0000-0002-8027-2967.

G.Ju. Chekulaeva – PhD in Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.
SPIN: 9540-8770, ORCID ID: 0000-0002-8027-2967.

Стрельцова Р.М. – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: pharm-tech@mail.ru
SPIN: 2643-0513, ORCID ID: 0000-0002-4334-9849.

R.M. Streltsova – PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: pharm-tech@mail.ru
SPIN: 2643-0513, ORCID ID: 0000-0002-4334-9849.

Цитировать: Зверева А.С., Чекулаева Г.Ю., Стрельцова Р.М. Изучение взаимного влияния кислоты салициловой и резорцина на их стабильность в спиртовом растворе при совместном присутствии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №1. С. 5-10. doi:10.23888/HMJ2019715-10

To cite this article: Zvereva AS, Chekulaeva GJu, Streltsova RM. Study of mutual influence of salicylic acid and resorcinol on their stability in their joint presence in alcohol solution. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):5-10. doi:10.23888/HMJ2019715-10

Поступила / Received: 20.04.2018
Принята в печать / Accepted: 20.03.2019