

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

УДК 615.28:615.451.13

**Адаменко
Геннадий Владимирович**

**ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ
КОМБИНИРОВАННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ СПИРТА
ЭТИЛОВОГО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АНТИСЕПТИКИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.
Фармацевтическая химия, фармакогнозия.
Организация фармацевтического дела.

Витебск, 2015

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель: **Бурак Иван Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Глушанко Василий Семёнович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Алексеев Николай Александрович, кандидат фармацевтических наук, заместитель директора по науке и развитию УП «Минскинтеркапс»

Оппонирующая организация: УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита состоится «05» февраля 2016 г. в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.02 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, пр–т Фрунзе, 27. E–mail: admin@vgmu.vitebsk.by
Телефон ученого секретаря: (8-0212) 60-14-08; (+375 29) 217-62-05.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан «31» декабря 2015 года.

Учёный секретарь
совета по защите диссертаций

Г.А. Хуткина

ВВЕДЕНИЕ

В предупреждении и лечении инфекционных заболеваний важное значение принадлежит профилактической антисептике. При ее проведении в организациях здравоохранения большое внимание уделяется гигиенической и хирургической обработке рук медицинского персонала. Работники аптечных организаций и фармацевтических предприятий также должны проводить гигиеническую обработку рук, особенно тщательно при изготовлении стерильных лекарственных средств. В качестве антисептиков применяются спирты, гуанидины, красители, галогид-, кислород-, альдегид-, фенолсодержащие и другие соединения [М.Д. Машковский, 2012 г.]. Для профилактической обработки рук в Республике Беларусь широко используется спирт этиловый (СЭ) [С.А. Сушков, 2013 г.]. Особый интерес вызывает СЭ марки «Люкс» из экологически чистого сырья производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» [И.И. Бурак, 2009 г.]. Однако при антисептике рук СЭ недостаточно визуализирует обрабатываемую кожу, неэффективен в отношении споровых форм микроорганизмов.

Более высокой эффективностью характеризуются комбинированные антисептики на основе СЭ: «Септоцид-синерджи», «Септоцид Р», «Инол» и другие. Вместе с тем входящие в их состав вещества второго и третьего классов опасности повышают риск побочного действия и не визуализируют кожу. Хорошо визуализирующие кожу спиртовые растворы красителя бриллиантового зеленого 1,0 % и галогена йода 5,0 % не нашли широкого применения для обработки рук вследствие низкой эффективности. Перспективными антисептиками являются экологически чистые электрохимические растворы [С.А. Паничева, 2006 г.], однако эффективность их для обработки рук окончательно не изучена.

Указанное позволяет заключить, что для безопасной и эффективной профилактической обработки рук в организациях здравоохранения целесообразна разработка качественных антисептических средств на основе экологически чистого спирта этилового в комбинации с красителями, галогенами, гуанидинами, другими спиртами, применение которых позволит персоналу соблюдать правила личной гигиены, успешно предупреждать внутрибольничные инфекции и снизить зависимость от импортных антисептических средств.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ УО «Витебский государственный медицинский

университет», утвержденным Советом фармацевтического факультета от 07.12.2011 г. в рамках тем «Разработать и внедрить в Республике Беларусь рациональные методы комплексной терапии наиболее распространенных инфекционных заболеваний» (№ государственной регистрации 20073717), «Разработать эффективные методы диагностики, лечения и профилактики наиболее социально значимых инфекционных заболеваний» (№ государственной регистрации 20130899).

Работа выполнялась в 2007–2014 гг. в соответствии с приоритетным направлением фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь «Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных и иммунобиологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий», утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 512 от 17.05.2005 г.

Цель и задачи исследования

Целью диссертационного исследования является обоснование составов и стандартизация по химико-аналитическим показателям качества комбинированных лекарственных средств на основе экологически чистого СЭ марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с красителями, галогенами, гуанидинами для безопасной и эффективной профилактической антисептики рук работников организаций здравоохранения.

Достижение поставленной цели потребовало решения следующих задач:

1. Обосновать составы комбинированных спиртосодержащих средств для гигиенической и хирургической антисептики рук на основе подбора рациональной концентрации СЭ, массовых долей бриллиантового зеленого, йода кристаллического, хлоргексидина биглюконата, натрия гипохлорита, глицерина, совместимости ингредиентов в лекарственной форме, антимикробной активности и микробиологической чистоты.

2. Установить опасность, кожно-раздражающее действие, токсичность, ирритативные свойства разработанных средств для профилактической антисептики рук и соответствие их нормативным токсикологическим показателям безопасности.

3. Определить эффективность обеззараживания кожи рук разработанными средствами для гигиенической и хирургической обработки и ее соответствие нормативным показателям микробиологической эффективности.

4. Стандартизировать по химико-аналитическим показателям качества разработанные комбинированные антисептики на основе СЭ с бриллиантовым

зеленым, с йодом кристаллическим, с хлоргексидина биглюконатом для гигиенической и хирургической обработки рук.

Научная новизна

Впервые обоснованы составы комбинированных средств для безопасной и эффективной гигиенической и хирургической антисептики рук на основе подбора рациональных доз экологически чистого СЭ марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с бриллиантовым зеленым, йодом кристаллическим (патент № 18270 U), хлоргексидина биглюконатом, глицерином, совместимости их в лекарственной форме, антимикробной активности и микробиологической чистоты.

У разработанных антисептических средств для профилактической обработки рук впервые установлены IV класс опасности, 5 класс токсичности, отсутствие местно-раздражающего действия на кожу, слабо выраженные ирритативные свойства.

Разработанные антисептики стандартизированы по химико-аналитическим показателям качества, в частности, плотности, стабильности, содержанию СЭ, бриллиантового зеленого, йода кристаллического, хлоргексидина биглюконата, глицерина, а также органолептическим свойствам.

Положения, выносимые на защиту

1. Растворы, содержащие в своем составе совместимые ингредиенты экологически чистого СЭ 72,0 об/об % марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с 1,0 г/дм³ бриллиантового зеленого, с 5,0 г/дм³ йода кристаллического, с 5,0 г/дм³ и с 1,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата, с 1,0 г/дм³ бриллиантового зеленого и 30,0 г/дм³ глицерина, с 5,0 г/дм³ йода кристаллического и 30,0 г/дм³ глицерина приводят к полной гибели стандартных тест-культур микроорганизмов в качественном суспензионном тесте, обладают выраженной антимикробной активностью с фактором редукции более 6 lg в количественном суспензионном тесте и широким спектром действия в отношении грибов, грамм-отрицательных и грамм-положительных бактерий, не содержат аэробных бактерий и грибов, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, что позволяет их считать антисептическими, обоснованными для профилактической обработки рук и по микробиологической чистоте соответствующим требованиям, предъявляемым к кожным антисептикам.

2. Разработанные антисептики относятся к IV классу опасности с LD₅₀ в желудок 8750 мг/кг, не оказывают местно-раздражающего действия на кожу в режиме применения и соответствуют нормативным токсикологическим

показателям безопасности кожных антисептиков. Они также практически нетоксичны, характеризуются слабо выраженными раздражительными свойствами.

3. Антисептики, содержащие СЭ 72,0 об/об % с 0,1 % бриллиантовым зеленым, с 0,5 % йодом кристаллическим, с 0,1 % хлоргексидина биглюконатом при гигиенической обработке кожи рук обеспечивают снижение обсемененности тест-микроорганизмами *E.coli* с фактором редукции более 4 lg, а содержащие СЭ 72,0 об/об % с 0,5 % хлоргексидина биглюконатом, с 0,1 % бриллиантовым зеленым и 3,0 % глицерином, с 0,5 % йодом кристаллическим и 3,0 % глицерином при хирургической обработке рук – снижение общей микробной обсемененности с фактором редукции более 2 lg и по микробиологическим показателям эффективности отвечают требованиям к кожным антисептикам.

4. Стандартизированными химико-аналитическими показателями качества разработанных антисептиков являются плотность $0,885 \pm 0,08$ г/см³, стабильность в течение 1 года, оптимальные органолептические свойства, а также рациональное содержание СЭ $72,0 \pm 1,0$ об/об %, в том числе, с $1,0 \pm 0,2$ г/дм³ бриллиантового зеленого, с $5,0 \pm 0,5$ г/дм³ йода кристаллического, с $1,0 \pm 0,3$ г/дм³ хлоргексидина биглюконата для гигиенической обработки рук, с $5,0 \pm 1,0$ г/дм³ хлоргексидина биглюконата, с $1,0 \pm 0,2$ г/дм³ бриллиантового зеленого и $30,0 \pm 0,5$ г/дм³ глицерина, с $5,0 \pm 0,5$ г/дм³ йода кристаллического и $30,0 \pm 0,5$ г/дм³ глицерина – для хирургической обработки рук.

Личный вклад соискателя

Тема, цель, задачи, методические подходы к выполнению исследования сформулированы совместно с научным руководителем. Соискателем проведен патентный поиск, подготовлен обзор литературы, освоены методы и выполнена исследовательская часть диссертационной работы, а также статистическая обработка результатов исследований.

Опубликованные работы написаны автором лично [6, 9–15, 17] или с участием научного руководителя [1–8, 16]. Соавтор Н.И. Миклис [8, 18] оказывала методическую (20 %), соавтор М.А. Колков [5] – техническую (10 %), соавтор Л.В. Половинкин [8] – техническую и методическую помощь в проведении исследований (20 %).

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 60–й (Витебск, 24–25 апреля 2008 г.), 61–й (Витебск, 23–24 апреля 2009 г.), 62–й (Витебск, 22–23 апреля 2010 г.), 64–й (Витебск, 17–18 апреля 2012 г.), 65–й (Витебск, 24–25 апреля 2013 г.), 66–й (Витебск, 17–18 апреля 2014 г.), итоговых научно–практических конференциях студентов и молодых ученых университета

«Актуальные вопросы современной медицины и фармации», VIII (Витебск, 13–14 ноября 2008 г.), IX (Витебск, 29–30 октября 2009 г.), XI (Витебск, 3–4 ноября 2012 г.), XII (Витебск, 1–2 ноября 2012 г.), XIII (Витебск, 14–15 ноября 2013 г.), XIV (Витебск, 23–24 октября 2014 г.) международных научно–практических конференциях «Студенческая медицинская наука XXI века», 67–ой (Витебск, 2–3 февраля 2012 г.), 68–ой (Витебск, 31 января – 1 февраля 2013 г.), 69–ой (Витебск, 29–30 января 2014 г.), научных сессиях сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации», научно–практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда» (Минск, 2 октября 2014 г.).

Опубликованность результатов диссертации

Основные положения и результаты диссертационной работы, выносимые на защиту, изложены в 18 научных работах общим объемом 5,1 авторских листа, из них в 8 статьях в рецензируемых журналах и сборниках, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень изданий, рекомендованных ВАК Республики Беларусь, общим объемом 3,25 авторских листа, 10 статей в сборниках научных работ, материалах конференций и съездов, общим объемом 1,85 авторских листа, а также 1 патенте на изобретение, 3 фармакопейных статьях, 5 рационализаторских предложениях, 1 акте внедрения в учебный процесс. Объем публикаций, принадлежащих автору, составляет 3,9 авторских листа (76 %).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Полный объем диссертации составляет 129 страниц машинописного текста, из них 7 страниц занимают иллюстрации (15), 9 страниц – таблицы (25), 35 страниц – приложения (13). Список использованных библиографических источников размещен на 14 страницах и включает 151 наименование.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Аналитический обзор литературы

Особое внимание при осуществлении профилактической антисептики в организациях здравоохранения уделяется рукам медицинских и фармацевтических работников, которые контаминированы резидентной и транзитной микрофлорой. Антисептики для обработки рук должны иметь высокую антимикробную активность, широкий спектр антимикробного

действия, не обладать общетоксическим, органотропным, аллергическим, мутагенным, онкогенным, тератогенным и раздражающим действием на организм пациента, неприятным запахом. На сегодняшний день в качестве кожных антисептиков в организациях здравоохранения Республики Беларусь используется СЭ, разрешены к применению отечественные антисептики «Инол», «Септоцид Р и Р плюс», «Септоцид-синерджи», а также импортируемые «АХД 2000-специаль», «Динапрен», «Йодобак», «Локасепт» и другие. Однако они в ряде случаев обладают побочным действием. Вследствие выраженных красящих свойств и низкой эффективности ограничено применение традиционных антисептических средств бриллиантового зеленого 1,0 % и йода 5,0 % на СЭ. Перспективными антисептиками являются электрохимические хлорсодержащие растворы, но для обработки рук они окончательно не изучены.

В связи с этим для безопасной и эффективной гигиенической и хирургической обработки рук целесообразна разработка качественных антисептических средств на основе экологически чистого СЭ в комбинации с красителями, галогенами, гуанидинами.

Объекты и методы исследования, оборудование

Объектом исследования были оригинальные комбинированные антисептические средства на основе экологически чистого СЭ марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с бриллиантовым зеленым, йодом кристаллическим, хлоргексидина биглюконатом, натрия гипохлоритом для профилактической обработки рук. Предмет исследования – антимикробная активность, микробиологическая чистота, токсикологические показатели безопасности, микробиологическая эффективность и химико-аналитические показатели качества разработанных антисептиков.

Для достижения поставленной цели выполнено *пять серий* опытов. Обоснование состава комбинированных спиртосодержащих средств для профилактической обработки рук проведено в *8 группах первой серии* опытов. В *1-й группе* изучали кожно-раздражающее действие 60,0, 70,0, 72,0, 80,0, 95,0 об/об % СЭ, полученных из 96,3 % экологически чистого СЭ марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». Во *2-й группе* выясняли антимикробную активность 60,0, 70,0 и 72,0 об/об % СЭ в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки в отношении типовых тест-культур микробов. В *3-й группе* получали 9 составов антисептических средств (таблица 1) на основе СЭ 72,0 об/об % с красителями, галогенами, гуанидинами, глицерином и оценивали совместимость ингредиентов лекарственной формы.

Таблица 1. – Составы антисептиков для профилактической обработки рук

Состав	Ингредиенты
1	СЭ 72,0 об/об %, бриллиантовый зелёный 1,0 г/дм ³
2	СЭ 72,0 об/об %, бриллиантовый зелёный 10,0 г/дм ³
3	СЭ 72,0 об/об %, йод кристаллический 5,0 г/дм ³
4	СЭ 72,0 об/об %, йод кристаллический 50,0 г/дм ³
5	СЭ 72,0 об/об %, хлоргексидина биглюконат 5,0 г/дм ³
6	СЭ 72,0 об/об %, хлоргексидина биглюконат 1,0 г/дм ³
7	СЭ 72,0 об/об %, натрия гипохлорит 150,0 мг/дм ³
8	СЭ 72,0 об/об %, бриллиантовый зелёный 1,0 г/дм ³ , глицерин 30,0 г/дм ³
9	СЭ 72,0 об/об %, йод кристаллический 5,0 г/дм ³ , глицерин 30,0 г/дм ³

В 4-й группе опытов выясняли антимикробную активность разработанных составов в отношении стандартных тест-микробов в качественном суспензионном тесте без белковой нагрузки. В 5-й группе в количественном суспензионном тесте без белковой и с белковой нагрузкой изучали спектр и уровень антимикробной активности составов в отношении стандартных тест-культур микробов. В 6 группе в 1,0 см³ указанных составов определяли общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно), содержание бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, а также *P. aeruginosa* и *S. aureus* на момент изготовления, после 3 и 6 месяцев ускоренного хранения в термостате при температуре 42,0°C, после 6 месяцев долгосрочного хранения при нормальных условиях при температуре 25,0°C. В 7-й группе устанавливали красящие свойства составов на хлопчатобумажной ткани и коже рук по сравнению с 1,0 % раствором бриллиантового зеленого на 60,0 % и 5,0 % раствором йода кристаллического на 57,0 % СЭ промышленного производства, 20,0 % раствором хлоргексидина биглюконата «Дезин». В 8-й группе определяли испаряемость составов с обезжиренных предметных стекол, а также время высыхания кожи рук при хирургической обработке.

Выяснение токсикологических показателей безопасности разработанных составов проведено в 4 группах второй серии опытов. В 1-й группе опытов проводили изучение опасности разработанных составов на половозрелых белых крысах обоего пола массой 180–240 г при однократном введении в желудок лабораторных животных натошак антисептиков в объеме 1,5 см³/200 г. Во 2-й группе оценивали кожно-раздражающие свойства разработанных антисептиков в опытах на белых крысах при однократном нанесении на хвосты исследуемых растворов в течение 4 ч. В 3-й группе изучали токсичность составов при внутрибрюшинном однократном введении их подопытным крысам в объеме 3,0 см³/200 г. В 4-й группе исследовали раздражающее действие составов на

слизистые глаз кроликов путем однократной инстилляцией в нижний конъюнктивальный свод правого глаза в объеме 0,01 см³.

Определение эффективности обеззараживания кожи разработанными составами было выполнено в 2 группах третьей серии опытов. В 1-й группе определяли снижение обсемененности рук тест-культурой *E.coli* ATCC 11229 после проведения гигиенической обработки рук составами 1, 3, 6. Во 2 группе выясняли снижение общей микробной обсемененности рук после хирургической обработки составами 5, 8, 9.

Стандартизацию разработанных составов для профилактической обработки рук по химико-аналитическим показателям качества проводили в 2 группах четвертой серии опытов. В 1-й группе опытов определяли цвет, запах, прозрачность, рН, плотность и подлинность разработанных средств. Во 2-й группе в указанных составах определяли содержание действующих веществ.

В пятой серии опытов изучали стабильность разработанных составов при ускоренных испытаниях в течение 6 месяцев (1-я группа) и долгосрочных испытаниях в течение 12 месяцев (2-я группа), а также оценивали стоимость антисептиков, выпускаемых ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» («Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКО») на основе разработанных составов 1 и 5, по сравнению с широко распространёнными отечественными антисептическими средствами «Септоцид-синерджи», «Септоцид Р», «Инол» и импортируемыми средствами «Кутасепт Ф и Г», «Стериллиум» (3-я группа).

Антимикробную активность разработанных антисептиков определяли на базе кафедры клинической микробиологии УО «ВГМУ» качественным и количественным суспензионным методом на стандартных тест-культурах микробов *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 25923, *P.mirabilis* ATCC 14153, *C.albicans* ATCC 10231, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, микробиологическую эффективность – по степени обеззараживания кожи *in vivo* согласно методическим указаниям № 11-13-1-97 «Методы испытания противомикробной активности антисептиков профилактического назначения». Гигиеническую и хирургическую антисептику рук проводили в соответствии с методическими указаниями № 11-13-1-97. Кожно-раздражающее действие СЭ изучали при нанесении его на кожу локтевых сгибов ватным тампоном в течение 1 мин и последующего наблюдения за появлением на обработанном участке признаков раздражения непосредственно после нанесения и через 1 ч после обработки рук.

О микробиологической чистоте судили по общему числу аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1,0 см³, содержанию бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa* и *S.aureus* в 1,0 см³, которые определяли методом мембранной фильтрации на устройствах фильтровальных УФ-1

согласно инструкции № 4.2.10-22-102-2005 «Определение микробиологической чистоты дезинфицирующих и антисептических средств».

Содержание СЭ определяли методом ГЖХ по ГФ РБ, адаптированным к нашим условиям [5], бриллиантового зеленого – фотометрическим методом, йода – титриметрическим методом, хлоргексидина биглюконата – методом спектроскопии в УФ-области, глицерина – кислотнo-основным титрованием.

Для определения красящих свойств 1,0 см³ средства наносили на хлопчатобумажную ткань размером 5,0×5,0 см и 3,0 см³ средства втирали в течение 30 с в кожу рук. Оценку окраски проводили визуально в соответствии с таблицами оттенков зеленого, коричневого и желтого цветов.

Для определения испаряемости 0,1 см³ средства наносили на обезжиренное предметное стекло (1,5x1,5 см). Для установления времени высыхания кожи 5,0 см³ средства наносили и втирали в кожу кистей рук и предплечий в течение 2,5 мин, после процедуру повторяли, поддерживая кожу во влажном состоянии. Отмечали время полного испарения образца с предметного стекла и высыхания рук после нанесения средства.

Натрия гипохлорит получали на разработанной нами электрохимической установке АП–2 ТУ РБ 490085159.002–2003 по установленным рациональным технологическим условиям [6, 15, 16], в частности, при электрохимической обработке исходного 0,9 % водно-солевого раствора при силе тока 2,5 А в течение 6 мин в соответствии с калибровочной кривой. Изучали антимикробную активность натрия гипохлорита с содержанием активного хлора 150 мг/дм³ в отношении стандартных тест-культур в качественном суспензионном тесте без белковой нагрузки. Содержание активного хлора определяли оптимизированным нами методом йодометрического титрования [18], валидированным по методикам ГОСТ 11086–76 и ГФ РБ.

Токсикологические показатели безопасности антисептиков – опасность, кожно-раздражающее действие, токсичность, ирритативные свойства устанавливали на базе лаборатории промышленной токсикологии ГУ «РНПЦ гигиены» токсиколого-гигиеническим методом в соответствии с инструкцией 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ». Химико-аналитические показатели качества исследовали физико-химическими методами, в частности, цвет, прозрачность, запах – органолептически, рН – потенциометрическим, плотность – пикнометрическим, подлинность – качественными методами.

Стабильность разработанных составов изучали при ускоренных испытаниях при температуре 40,0±2°С и относительной влажности 75,0±5 % в течение 6 месяцев и долгосрочных испытаний при температуре 25,0±2°С и относительной влажности 60,0±5 % в течение 12 месяцев по изменению

физико-химических показателей во времени согласно методическим указаниям № 09140.07-2004 «Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств».

Исследования выполнены на поверенном оборудовании: весы лабораторные и аналитические, иономер-лабораторный И-160МП, термостаты, спектрофотометр, хроматограф «Кристалл-2000М» с пламенно-ионизационным детектором, бюретки для титрования, денсиметры, термометры, пикнометры, шкаф сушильно-стерилизационный, счетчик колоний бактерий, микроскоп, термометры, персональный компьютер.

Проведено 6150 физико-химических, 120 микробиологических анализов, 42 токсикологических эксперимента. Для достоверности результатов опыты дублировали. При статистической обработке полученных результатов использовали пакет статистических и графических программ Statistica 6.0, MS Excel 2010, Biostat 4.03.

Обоснование состава комбинированных спиртосодержащих средств для профилактической обработки рук

Результаты *первой серии* опытов показали, что в *1-й группе* СЭ 60,0, 70,0 и 72,0 об/об % не вызывали на коже эритематозную реакцию и отек при нанесении и через 1 ч после применения. Использование СЭ 80,0 об/об % вызывало легкое пощипывание кожи при нанесении средства, через 1 ч отмечалась небольшая эритема кожи. Применение СЭ 95,0 об/об % обусловило пощипывание кожи при нанесении, через 1 ч отмечалась выраженная эритема кожи.

Во *2-й группе* в количественном суспензионном тесте СЭ 72,0 об/об % вызывал угнетение роста *P. aeruginosa* и *B. subtilis* с фактором редукции (RF) 5,83 и 5,93, СЭ 70,0 об/об % – с RF 5,1 и 5, СЭ 60,0 об/об % – с RF 4,3 и 4,05 соответственно.

В *3-й группе* опытов на основе СЭ 72,0 об/об % массо-объемным способом получали составы 1–6, 8, 9 для профилактической обработки рук. Состав 7 готовили объемным методом из 1,0 дм³ СЭ 96,3 об/об % и 0,3375 дм³ натрия гипохлорита, содержащего 600 мг/дм³ активного хлора, поскольку в качественном суспензионном тесте натрия гипохлорит с содержанием активного хлора 150 мг/дм³ вызывал полную гибель всех стандартных тест-культур.

В составах 1–3, 5, 6, 8, 9 ингредиенты были совместимы, о чем свидетельствовали отсутствие осадка при растворении в растворе СЭ, а также не выделялся газ, не появлялся неспецифический запах, не изменялся цвет и консистенция раствора. У состава 4 образовывался осадок, у состава 7 – отмечался запах хлороформа.

Результаты 4-й группы опытов показали, что в рабочей концентрации составы 1–3, 5, 6, 8, 9 вызывали полную гибель стандартных тест-культур *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 25923, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *P.mirabilis* ATCC 14153, *C.albicans* ATCC 10231 в качественном суспензионном тесте в течение 1 и 2 мин.

Результаты 5-й группы показали, что в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки и с белковой нагрузкой составы 1, 3, 5, 6, 8 и 9 при экспозиции 1 мин в 75,0 % концентрации и в цельной смеси вызывали гибель стандартных тест-культур с RF от 4,17 lg до 8,69 lg (таблица 2).

Таблица 2. – Антимикробная активность составов антисептических средств при экспозиции 1 мин

Концентрация	Разработанные составы антисептических средств			
	Составы 1 и 8	Составы 3 и 9	Состав 5	Состав 6
	<i>Escherichia coli</i>			
75 %	5,69 lg	6,07 lg	5,61 lg	–
100 %	8,69 lg	6,68 lg	6,3 lg	–
75 % + ЛС	5,3 lg	–	5,6 lg	–
100 % + ЛС	8,6 lg	5,13 lg	5,69 lg	5,13 lg
	<i>Staphylococcus aureus</i>			
75 %	6,57 lg	5,33 lg	7,57 lg	–
100 %	6,87 lg	6,6 lg	7,57 lg	–
75 % + ЛС	6,03 lg	–	5,7 lg	–
100 % + ЛС	8,8 lg	6,51 lg	7,47 lg	7,3 lg
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
75 %	5,49 lg	5,53 lg	6,69 lg	–
100 %	7,09 lg	5,83 lg	7,69 lg	–
75 % + ЛС	5,3 lg	–	6,61 lg	–
100 % + ЛС	8,3 lg	4,4 lg	7,3 lg	–
	<i>Proteus mirabilis</i>			
75 %	5,83 lg	5,83 lg	6,13 lg	–
100 %	7,61 lg	6,21 lg	6,3 lg	–
75 % + ЛС	5,27 lg	–	5,3 lg	–
100 % + ЛС	8,17 lg	4,43 lg	5,48 lg	–
	<i>Candida albicans</i>			
75 %	5,17 lg	5,77 lg	5,22 lg	–
100 %	5,17 lg	6,77 lg	6,0 lg	–
75 % + ЛС	4,17 lg	–	5,0 lg	–
100 % + ЛС	6,17 lg	7,3 lg	7,87 lg	–

Примечания: ЛС – лошадиная сыворотка, «–» – исследования не проводились.

В количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки при экспозиции 2 мин составы 3 и 9 вызывали гибель стандартных *E.coli* с RF 8,65

lg, *S.aureus* – 8,87 lg, *P.aeruginosa* – 7,39 lg, *P.mirabilis* – 8,39 lg, *C.albicans* – 7,24 lg соответственно в цельной смеси и в отношении *E.coli* 5,78 lg, *S.aureus* – 6,87 lg, *P.aeruginosa* – 5,62 lg, *P.mirabilis* – 6,22 lg, *C.albicans* – 5,55 lg в 75,0 % концентрации. У составов 2 и 9 RF был в отношении *E.coli* 7,13 lg, *S.aureus* – 6,5 lg, *P.aeruginosa* – 6,3 lg, *P.mirabilis* – 6,21 lg, *C.albicans* – 6,73 lg в цельной смеси и в отношении *E.coli* 6,3 lg, *S.aureus* – 6,3 lg, *P.aeruginosa* – 5,83 lg, *P.mirabilis* – 5,83 lg, *C.albicans* – 5,6 lg в 75,0 % концентрации. Состав 5 вызывал гибель *E.coli* при экспозиции 2 мин с RF 7,3 lg, *S.aureus* – 7,57 lg, *P.aeruginosa* – 7,69 lg, *P.mirabilis* – 6,61 lg, *C.albicans* – 7,39 lg в цельной смеси и в отношении *E.coli* 5,61 lg, *S.aureus* – 7,57 lg, *P.aeruginosa* – 7,69 lg, *P.mirabilis* – 6,61 lg, *C.albicans* – 5,39 lg соответственно в 75,0 % концентрации.

В количественном суспензионном тесте с белковой нагрузкой RF составов в отношении *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *P.mirabilis*, *C.albicans* в цельной смеси и в 75,0 % концентрации существенно не отличался от экспозиции 1 мин.

В 6-й группе составы 1, 3, 5, 6, 8, 9 на момент изготовления и подвергнутые ускоренным в течение 3 и 6 месяцев и долгосрочным испытаниям в течение 6 месяцев, содержали в 1,0 см³ аэробных бактерий и грибов (суммарно) и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* менее 10⁻¹. *P.aeruginosa* и *S.aureus* в 1,0 см³ указанных составов не были обнаружены.

Результатами 7-й группы установлено, что 1,0 % раствор бриллиантового зеленого на 60,0 % СЭ промышленного производства окрашивал хлопчатобумажную ткань в темно-зеленый, составы 1 и 8 – в нефритовый цвет. 1,0 % раствор йода кристаллического на 57,0 % СЭ промышленного производства окрашивал хлопчатобумажную ткань в темно-коричневый, составы 3 и 9 – в шафрановый цвет. 20,0 % раствор хлоргексидина биглюконата «Дезин» промышленного производства давал светло-жёлтый оттенок на хлопчатобумажной ткани, состав 5 – песочный, а состав 6 не изменял цвет ткани. Обработка рук составами 1, 8 обусловила окраску кожи в нефритовый, составами 3, 9 – в шафрановый цвет. Составы 5, 6 не окрашивали кожу рук.

Результаты 8-й группы показали, что составы 1, 3, 6 при нанесении на предметные стекла испарялись в течение 10±0,2 мин, состав 5 - 11±0,2 мин, составы 8, 9 – в течение 21±0,3 мин. Руки после нанесения составов 1, 3 и 6 высыхали в течение 4,2±0,1 мин, состава 5 – в течение 5,8±0,1 мин, а составов 8 и 9 – в течение 6,7±0,1 мин.

Результаты первой серии опытов позволяют заключить, что для профилактической обработки рук целесообразны комбинированные антисептики, содержащие совместимые ингредиенты рационального количества 72,0 об/об % СЭ марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с 1,0 г/дм³ бриллиантового зелёного (состав 1), с 5,0 г/дм³

йода кристаллического (состав 3), с 5,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата (состав 5), с 1,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата (состав 6), с 1,0 г/дм³ бриллиантового зелёного и 30,0 г/дм³ глицерина (состав 8), с 5,0 г/дм³ йода кристаллического и 30,0 г/дм³ глицерина (состав 9). Они вызывают полную гибель стандартных тест-культур микроорганизмов в качественном суспензионном тесте, обладают выраженной антимикробной активностью с фактором редукции более 6 lg и широким спектром действия в отношении грибов, грамм-отрицательных и грамм-положительных бактерий в количественном суспензионном тесте, являются микробиологически чистыми и соответствуют требованиям, предъявляемым к кожным антисептикам.

Разработанные составы 1, 3, 8, 9 окрашивают ткань в теплые тона и визуализируют обрабатываемую кожу. Составы 5, 8, 9 испаряются с предметных стекол и кожи рук за более длительное время по сравнению с составами 1, 3, 6 в 1,4-2,1 раза.

Токсикологические показатели безопасности и микробиологическая эффективность разработанных антисептических лекарственных средств

Результаты *второй серии* опытов показали, что в *1-й группе* однократное внутрижелудочное введение подопытным животным составов 1, 3, 5, 6, 8, 9 в дозе 8750 мг/кг на всем протяжении наблюдений не вызывало рвоты, видимых кровоизлияний, изменений частоты дыхания, мышечных подергиваний, тремора, судорог, температуры тела, окраски ушей, конечностей, глаз, развития наркотического или коматозного состояния и других симптомов интоксикации. Гибели животных в течение всего периода наблюдений не отмечалось.

Во *2-й группе* при однократном нанесении указанных составов на хвосты белых крыс в течение 4 ч на протяжении всего эксперимента клинических проявлений интоксикации, симптомов раздражения кожных покровов (мелкочешуйное шелушение эпидермиса, сухость, отек кожи, эритематозные реакции) и летальных исходов не регистрировалось.

В *3-й группе* введение подопытным крысам внутрибрюшинно однократно разработанных составов в объеме 3,0 см³/200 г не выявило клинических симптомов интоксикации по сравнению с контрольными животными, получавшими в том же объеме воду очищенную. При ежедневном наблюдении в течение двух недель утром за общим состоянием животных не наблюдалось изменение поведения, внешнего вида, пище- и водопотребления, реакций на внешние раздражители, частоты дыхания, окраски ушей и конечностей, наличие мимических подергиваний и тремора конечностей, судорог, парезов, параличей, развитие наркотического или коматозного состояния.

Однократные инстилляций кроликам в нижний конъюнктивальный свод

правого глаза составов 1, 3, 6, 8, 9 в объеме 0,01 см³ в 4-й группе привели к рефлекторному кратковременному блефароспазму, слезотечению и слабовыраженным признакам раздражения слизистой (1 балл). Отека век не наблюдалось (0 баллов), происходило инъецирование сосудов (1 балл). Однократные инстиллязии состава 5 кроликам в нижний конъюнктивальный свод правого глаза состава 1 в том же объеме привело к рефлекторному кратковременному блефароспазму, слезотечению и слабовыраженным признакам раздражения слизистой (1 балл), слабому отёку век (1 балл), инъецированию сосудов (1 балл). Индекс ирритативного действия (Iir) при этом был равен 1.

Результаты *второй серии* опытов позволяют заключить, что разработанные антисептики для профилактической обработки рук относятся к IV классу опасности с LD₅₀ в желудок 8750 мг/кг, не оказывают местно-раздражающего действия на кожу в режиме применения и соответствуют нормативным токсикологическим показателям безопасности кожных антисептиков. Они также являются практически нетоксичными, характеризуются слабо выраженными ирритативными свойствами.

Результаты *третьей серии* опытов показали, что в 1-ой группе гигиеническая обработка рук составом 1 обусловила гибель типовой тест-культуры *E.coli* с RF 5,49 lg, составом 3 – с RF 5,33 lg, составом 6 – с RF 4,67 lg.

Во 2-ой группе хирургическая обработка рук составом 5 вызывала снижение общей микробной обсемененности с RF 2,73 lg, составом 8 – с RF 2,75 lg, составом 9 – с RF 2,67 lg.

Полученные результаты *третьей серии* опытов позволяют заключить, что разработанные антисептики, содержащие СЭ 72,0 об/об % с 1,0 г/дм³ бриллиантового зелёного, с 5,0 г/дм³ йода кристаллического, с 1,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата при гигиенической обработке рук обуславливают снижение обсемененности тест-микроорганизмами *E.coli* с фактором редукции более 4 lg, а содержащие СЭ 72,0 об/об % с 5,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата, с 1,0 г/дм³ бриллиантового зелёного и 30,0 г/дм³ глицерина, с 5,0 г/дм³ йода кристаллического и 30,0 г/дм³ глицерина при хирургической обработке рук – снижение общей микробной обсемененности с фактором редукции более 2 lg и по микробиологическим показателям эффективности отвечают требованиям к кожным антисептикам.

Химико–аналитические показатели качества и стабильность разработанных средств

Результаты 1-й группы *четвертой серии* опытов показали, что составы 1, 8 представляли собой прозрачные растворы, не отличающиеся от воды Р, светло-зеленого цвета со спиртовым запахом (2±0 балла). рН состава 1 был

5,23±0,03, состава 8 – 5,32±0,03. Составы 3, 9 были прозрачными светло-коричневого цвета со спиртовым запахом (2±0 балла), рН 2,36±0,03 и 2,42±0,04 соответственно. Средство 5 прозрачное бесцветное или желтоватого цвета, а средство 6 прозрачное бесцветное со спиртовым запахом (2±0 балла), рН 7,84±0,04 и 7,72±0,04 соответственно. Плотность средств 1, 3, 5, 6 была 0,880±0,02, средств 8, 9 – 0,890±0,03 г/см³. Составы давали положительные качественные реакции на СЭ, бриллиантовый зеленый, хлоргексидина биглюконат, йод кристаллический и глицерин.

Результаты 2-й группы 4-ой серии опытов показали, что во всех исследованных средствах содержание СЭ было 72,0±1,0 об/об %. Бриллиантового зеленого в средствах 1, 8 было 1,0±0,2 г/дм³, йода кристаллического в средствах 3, 9 – 5,0±0,5 г/дм³, хлоргексидина биглюконата в средстве 5 – 5,0±1,0 г/дм³, в средстве 6 – 1,0±0,3 г/дм³, глицерина в средствах 8, 9 – 30,0±0,5 г/дм³.

Результаты исследований 4-ой серии позволяют заключить, что стандартизированными химико-аналитическими показателями качества разработанных антисептиков для профилактической обработки рук являются плотность 0,885±0,08 г/см³, оптимальные органолептические свойства, рациональное содержание СЭ 72,0±1,0 об/об % с 1,0±0,2 г/дм³ бриллиантового зеленого, с 5,0±0,5 г/дм³ йода кристаллического, с 1,0±0,3 г/дм³ и 5,0±1,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата, с 1,0±0,2 г/дм³ бриллиантового зеленого и 30,0±0,5 г/дм³ глицерина, с 5,0±0,5 г/дм³ йода кристаллического и 30,0±0,5 г/дм³ глицерина.

Результаты пятой серии опытов показали, что в 1-ой группе по окончании ускоренных испытаний стабильности при температуре 40±2°С и относительной влажности 75±5 % в течение 6 месяцев у средств 1, 3, 5, 6 плотность была 0,880±0,02, у средств 8, 9 – 0,890±0,03 г/см³, а содержание СЭ 72,0±1,0 об/об % и номинальный объем 1,0±0 дм³ у всех средств.

Во 2-ой группе по окончании испытаний при температуре 25±2°С и относительной влажности 60±5 % в течение 12 месяцев у средств 1, 3, 5, 6 плотность была 0,880±0,02, средств 8, 9 – 0,890±0,03 г/см³. У всех средств содержание СЭ было 72,0±1,0 об/об %, номинальный объем – 1,0±0 дм³.

Стоимость выпускаемых ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» антисептиков «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКО» по сравнению с отечественными «Септоцид-синерджи», «Септоцид Р», «Инол» и импортируемыми «Кутасепт Ф и Г», «Стериллиум» представлена в таблице 3.

Таблица 3. – Цены на антисептические средства, реализуемые в Республике Беларусь по состоянию на 01.09.2015 г

Производитель	Наименование антисептика	Цена за 1000 мл средства, бел. рубли
ЗАО «Беласептика»	«Септоцид Р Плюс» – 1000 мл	64400
	«Септоцид-синерджи» – 1000 мл	79900
ОАО «Бобруйский завод биотехнологий»	«Витасет-СКЗ» – 1000 мл	19000
	«Витасепт-СКО» – 1000 мл	37000
ИП «Инкраслав»	«Инол» – 1000 мл	83000
СП ООО «Фармлэнд»	«Хлоргексидина-Фармлэнд» – 250 мл	114000
РУП «Белмедпрепараты»	«Хлоргексидин биглюконат» – 100 мл	178000
Бодехеми, Германия	«Кутасепт Ф и Г» – 50 мл	1132000
Бодехеми, Германия	«Стериллиум» – 50 мл	758000

Результаты *пятой серии* опытов позволяют заключить, что разработанные антисептические средства стабильны в течение 12 месяцев, что подтверждает срок годности 1 год.

Стоимость разработанных антисептиков, выпускаемых ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» «Витасепт-СКЗ» в 3,4–4,4 раза дешевле широко распространённых отечественных антисептических средств «Септоцид Р Плюс», «Септоцид-Синерджи», «Инол» и в 39,9–59,6 раза дешевле импортируемых средств «Стериллиум», «Кутасепт Ф и Г». Стоимость «Витасепт-СКО» дешевле в 3,1–4,8 раза «Хлоргексидина-Фармлэнд», «Хлоргексидин биглюконат».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Для профилактической обработки рук целесообразны разработанные антисептические растворы, содержащие в своем составе совместимые ингредиенты рациональных концентраций экологически чистого СЭ 72,0 об/об % марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с 1,0 г/дм³ бриллиантового зеленого, с 5,0 г/дм³ йода кристаллического, с 5,0 г/дм³ и с 1,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата, с 1,0 г/дм³ бриллиантового зеленого и 30,0 г/дм³ глицерина, с 5,0 г/дм³ йода кристаллического и 30,0 г/дм³ глицерина, которые обуславливают полную гибель стандартных тест-культур микроорганизмов в качественном суспензионном тесте, обладают выраженной антимикробной активностью в количественном суспензионном тесте с фактором редукции более 6 lg в

отношении стандартных тест-культур микроорганизмов *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 25923, *P.mirabilis* ATCC 14153, *C.albicans* ATCC 10231, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *B.subtilis* ATCC 6633 и широким спектром действия в отношении грибов и грамм-отрицательных и грамм-положительных бактерий. Они содержат в 1,0 см³ менее 10⁻¹ аэробных бактерий и грибов, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, не содержат аэробных бактерий и грибов, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* и являются микробиологически чистыми.

Разработанные составы, содержащие СЭ с бриллиантовым зеленым, йодом кристаллическим, хлоргексидина биглюконатом 0,1 % адекватны для гигиенической, а содержащие СЭ с бриллиантовым зеленым и глицерином, йодом кристаллическим и глицерином, хлоргексидина биглюконатом 0,5 % – для хирургической обработки рук [1–4, 6–8, 11, 12, 17].

2. Разработанные антисептики для профилактической обработки рук по показателям токсикометрии относятся к IV классу опасности с LD₅₀ в желудок 8750 мг/кг и 5 классу токсичности, не оказывают местно-раздражающего действия на кожу в режиме применения, характеризуются слабо выраженными раздражительными (1 класс) свойствами [1–3, 7–9].

3. Антисептики, содержащие СЭ 72,0 об/об % с 0,1 % бриллиантового зеленого, с 0,5 % йода кристаллического, с 0,1 % хлоргексидина биглюконата при гигиенической обработке рук обеспечивают снижение обсемененности тест-микроорганизмами *E.coli* с фактором редукции более 4 lg, а содержащие СЭ 72,0 об/об % с 0,5 % хлоргексидина биглюконата, с 0,1 % бриллиантового зеленого и 3 % глицерина, с 0,5 % йода кристаллического и 3,0 % глицерина при хирургической обработке рук снижают общую микробную обсемененность с фактором редукции более 2 lg [1–3, 7–9, 13].

4. Стандартизированными химико-аналитическими показателями качества разработанных антисептиков для профилактической обработки рук являются запах спиртовой 2±0 балла, прозрачность, не отличающаяся от воды Р, теплые цветовые оттенки, стабильность в течение 1 года, а также рациональное содержание СЭ 72,0±1,0 об/об %, в том числе с 1,0±0,2 г/дм³ бриллиантового зеленого, с 5,0±0,5 г/дм³ йода кристаллического, с 1,0±0,3 г/дм³ хлоргексидина биглюконата и плотностью 0,880±0,02 г/см³ для гигиенической обработки, с 5,0±1,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата, с 1,0±0,2 г/дм³ бриллиантового зеленого и 30,0±0,5 г/дм³ глицерина, с 5,0±0,5 г/дм³ йода кристаллического и 30,0±0,5 г/дм³ глицерина и плотностью 0,890±0,03 г/см³ – для хирургической обработки. Стоимость разработанных антисептиков ниже широко распространённых отечественных и импортируемых антисептических средств [1–3, 7, 8, 10–12, 14, 17].

Рекомендации по практическому применению

На ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» осуществляется промышленное производство разработанных антисептиков, содержащих 72,0 об/об % с 1,0 г/дм³ бриллиантового зеленого («Витасепт-СКЗ»), с 5,0 г/дм³ йода кристаллического («Витасепт-СКИ»), с 5,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата («Витасепт-СКО») и использование их в практическом здравоохранении в соответствии с утвержденными ВФС (№ 1123-07), ФС (№ 1249-09), ФСП (№ 1456-10) и инструкциями по медицинскому применению.

ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» рекомендуется организовать производство антисептиков, содержащих СЭ 72,0 об/об % с 1,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата для гигиенической, с 1,0 г/дм³ бриллиантового зеленого и 30,0 г/дм³ глицерина, с 5,0 г/дм³ йода кристаллического и 30,0 г/дм³ глицерина – для хирургической обработки рук медицинских и фармацевтических работников.

На Борисовском ЗМП рекомендуется организовать производство антисептика, содержащего 72,0 об/об % с 5,0 г/дм³ йода кристаллического.

Опубликованные работы по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах и сборниках:

1. Адаменко, Г. В. Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКЗ» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестник фармации. – 2014 г. – № 1 (63). – С. 10–16.

2. Адаменко, Г. В. Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКИ» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014 г. – Т. 13, № 2. – С. 143–150.

3. Адаменко, Г. В. Технология получения и оценка качества комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКО» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестник фармации. – 2014 г. – № 3 (65). – С. 56–62.

4. Адаменко, Г. В. Технология получения и оценка качества электрохимически активированных растворов / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014 г. – Т. 14, № 4. – С. 173–177.

5. Адаменко, Г. В. Методика определения СЭ методом газожидкостной хроматографии / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак, М. А. Колков // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014 г. – Т. 14, № 4. – С. 178–183.

6. Адаменко, Г. В. Зависимость физико-химических параметров электрохимических растворов натрия гипохлорита от условий получения / Г. В.

Адаменко // Научно–медицинский вестник Центрального Черноземья: научно–практический журнал. – Воронеж, 2014 г. – № 58. – С. 184–188.

7. Бурак, И. И., Адаменко Г. В. Гигиеническая оценка комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКЗ» и технологии его производства / И. И. Бурак [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. – Минск, 2013 г. – Вып. 22. – С. 146–149.

8. Адаменко, Г. В., Бурак И. И., Миклис Н. И. Гигиеническая оценка комбинированных спиртосодержащих антисептиков / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак, Н. И. Миклис // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. – Минск, 2014 г. – Вып. 24. – С. 151–154.

Материалы в сборниках научно–практических конференций и съездов:

9. Адаменко, Г. В. Эффективность спиртового раствора для наружного применения «ВИТАСЕПТ-СКЗ» / Г. В. Адаменко // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 60–ой итоговой научно–практической конференции студентов и молодых учёных / ВГМУ; редкол.: А. П. Солодков [и др.]. – Витебск, 24–25 апреля 2008 г. – С. 447–449.

10. Адаменко, Г. В. Химико-аналитические показатели качества средства «ВИТАСЕПТ-СКЗ» / Г. В. Адаменко // Студенческая медицинская наука 21 века / ВГМУ; редкол.: А. П. Солодков [и др.]. – Витебск, 13–14 ноября 2008 г. – С. 385–387.

11. Адаменко, Г. В. Химико-аналитические свойства «ВИТАСЕПТ-СКО» / Г. В. Адаменко // Студенческая медицинская наука 21 века / ВГМУ; редкол.: С.А. Сушков [и др.]. – Витебск, 29–30 октября 2009 г. – С. 291–293.

12. Адаменко, Г. В. Показатели качества спиртового раствора для наружного применения «ВИТАСЕПТ-СКИ» / Г. В. Адаменко // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 62–ой итоговой научно–практической конференции студентов и молодых учёных / ВГМУ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 22–23 апреля 2010 г. – С. 374–375.

13. Адаменко, Г. В. Эффективность спиртового раствора для наружного применения «ВИТАСЕПТ-СКО» / Г. В. Адаменко // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 62–ой итоговой научно–практической конференции студентов и молодых учёных / ВГМУ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 22–23 апреля 2010 г. – С. 375–376.

14. Адаменко, Г. В. Ассортимент и стоимость антисептических средств производимых в Республике Беларусь. / Г. В. Адаменко // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 64–ой итоговой научно–практической конференции студентов и молодых учёных / ВГМУ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 17–18 апреля 2012 г. – С.523–524.

15. Адаменко, Г. В. Оптимальные условия получения электрохимического натрия гипохлорита на электрохимической установке / Г. В. Адаменко // Студенческая медицинская наука XXI века / ВГМУ; редкол.: С.А. Сушков [и др.]. – Витебск, 1–2 ноября 2012 г. – С. 228–229.

16. Адаменко, Г. В. Физико-химические свойства раствора натрия гипохлорита, полученного на разных электрохимических установках / Г. В. Адаменко // «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации»: материалы 68–й научной сессии сотрудников университета / ВГМУ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, ВГМУ, 31 января – 1 февраля 2013 г. – С. 302–304.

17. Адаменко, Г. В. Особенности промышленного производства антисептического лекарственного средства «ВИТАСЕПТ-СКИ» / Г. В. Адаменко // материалы Всероссийской конференции с Международным участием «Молодые ученые – медицине», «Аспирантские чтения – 2013», Самара, 23 октября 2013 г. – Самара: СамГМУ, 2013 г. – С. 252–255.

18. Адаменко, Г. В. Методика количественного определения активного хлора / Г. В. Адаменко, Н. И. Миклис // Студенческая медицинская наука XXI века / ВГМУ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 23–24 октября 2014 г. – С. 160–161.

Патент:

19. Антисептический раствор для наружного применения: пат. 18270 U Респ. Беларусь, МПК (2013)А 61К 33/18 А 61К 47/10 А 61Р 31/02 / И. И. Бурак [и др.] заявитель «Витебский государственный медицинский университет». – № а 20111090; заявл. 08.08.2011; опубл. 25.02.2014 // Официальн. бюл. / нац. Центр интелект. собственности. – 2014. – № 3 – С.65.

Фармакопейные статьи:

20. Раствор Витасепт-СКЗ спиртовой для наружного применения: ВФС РБ: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31 августа 2007 г., № 1123–07 / И. И. Бурак [и др.] // УО «Витебский государственный медицинский университет» и ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». – Минск, 2007. – 8 с.

21. Витасепт-СКИ, раствор спиртовой для наружного применения 500 мл в бутылках: ФС РБ: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29 января 2009 г., № 1249–09/ И. И. Бурак [и др.] // УО «Витебский государственный медицинский университет» и ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». – Минск, 2009. – 8 с.

22. Витасепт-СКО, раствор спиртовой для наружного применения 1000 мл в бутылках: ФСР РБ: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29 июля 2010 г., № 1456–10 / И. И. Бурак [и др.] // УО «Витебский государственный медицинский университет» и ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». – 10 с.

РЭЗІЮМЭ

Адаменка Генадзь Уладзіміравіч

Абгрунтаванне складу і стандартызацыя камбінаваных сродкаў на аснове спірту этылавага для прафілактычнай антысептыкі

Ключавыя словы: якасць, эфектыўнасць, бяспека, спірт этылавы, брыльянтавы зялёны, ёд крышталічны, хлоргексэдзіна біглюканат, камбінаваныя спіртазмяшчальныя антысептыкі.

Мэта даследаванняў: абгрунтаванне складу камбінаваных антысептыкаў на аснове спірту этылавага маркі «Люкс» вытворчасці ААТ «Бабруйскі завод біятэхналогій» з фарбавальнікамі, галагенамі, гуанідынамі для бяспечнай і эфектыўнай апрацоўкі рук персанала арганізацый аховы здароўя.

Метады даследаванняў і апаратура: фізіка-хімічныя, мікрабіялагічныя, таксікалагічныя, статыстычныя метады і апаратура: іонамер, хроматограф, шалі аналітычныя, лічыльнік бактэрыі, спектрафотометр, тэрмастат, пікнометры, бюрэткі для цітравання.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню абгрунтаваны склад камбінаваных сродкаў для бяспечнай і эфектыўнай гігіенічнай і хірургічнай антысептыкі рук на аснове падбору рацыянальных доз экалагічна чыстага спірту этылавага з брыльянтавым зялёным, ёдам крышталічным, хлоргексэдзіна біглюконатам, гліцэрынам, сумяшчальнасці іх у лекавай форме, антымیکробнай актыўнасці і мікрабіялагічнай чысціні, устаноўлены IV клас небяспекі, 5 клас таксічнасці, адсутнасць мясцова-раздражняльнага дзеяння на скуру, слаба выяўленыя ірытатыўныя ўласцівасці і праведзена стандартызацыя распрацаваных антысептыкаў па хіміка-аналітычным паказчыках якасці.

Рэкамендацыі па выкарыстанні вынікаў. На ААТ «Бабруйскі завод біятэхналогій» ажыццяўляецца прамысловая вытворчасць распрацаваных антысептыкаў, якія змяшчаюць 72,0 аб/аб % з 1,0 г/дм³ брыльянтавага зялёнага («Вітасепт-СКЗ»), з 5,0 г/дм³ ёду крышталічнага («Вітасепт-СКІ»), з 5,0 г/дм³ хлоргексэдзіна біглюканата (Вітасепт-СКО») і выкарыстанне іх у практычнай медыцыне ў адпаведнасці з зацверджанымі ЧФА (№ 1123-07), ФА (№ 1249-09), ФАП (№ 1456-10) і інструкцыямі па медыцынскім прымяненні. Рэкамендуецца арганізаваць вытворчасць антысептыкаў, якія змяшчаюць спіртам этылавым з 1,0 г/дм³ хлоргексэдзіна біглюканата, брыльянтавым зялёным, ёдам крышталічным і гліцэрынам.

Галіна выкарыстання: аптэчныя, бальнічныя, амбулаторна-паліклінічныя і іншыя арганізацыі аховы здароўя.

РЕЗЮМЕ

Адаменко Геннадий Владимирович

Обоснование состава и стандартизация комбинированных средств на основе спирта этилового для профилактической антисептики

Ключевые слова: качество, эффективность, безопасность, спирт этиловый, бриллиантовый зелёный, йод кристаллический, хлоргексидина биглюконат, комбинированные спиртосодержащие антисептики.

Цель исследования: обоснование составов и стандартизация по химико-аналитическим показателям качества комбинированных лекарственных средств на основе экологически чистого СЭ марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» с красителями, галогенами, гуанидинами для безопасной и эффективной профилактической антисептики рук работников организаций здравоохранения.

Методы исследования и аппаратура: физико-химические, микробиологические, токсикологические, статистические методы и аппаратура: иономер-лабораторный, хроматограф, весы аналитические, счетчик бактерий, спектрофотометр, термостат, пикнометры, бюретки для титрования.

Полученные результаты и их новизна. Впервые обоснованы составы комбинированных средств для безопасной и эффективной гигиенической и хирургической антисептики рук на основе подбора рациональных доз экологически чистого спирта этилового с бриллиантовым зеленым, йодом кристаллическим, хлоргексидина биглюконатом, глицерином, совместимости их в лекарственной форме, антимикробной активности и микробиологической чистоты, установлены IV класс опасности, 5 класс токсичности, отсутствие местно-раздражающего действия на кожу, слабо выраженные ирритативные свойства и проведена стандартизация разработанных антисептиков по химико-аналитическим показателям качества.

Рекомендации по использованию результатов. На ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» осуществляется промышленное производство разработанных антисептиков, содержащих 72,0 об/об % с 1,0 г/дм³ бриллиантового зеленого («Витасепт-СКЗ»), с 5,0 г/дм³ йода кристаллического («Витасепт-СКИ»), с 5,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата («Витасепт-СКО») и использование их в практическом здравоохранении в соответствии с утвержденными ВФС (№ 1123-07), ФС (№ 1249-09), ФСП (№ 1456-10) и инструкциями по медицинскому применению. Рекомендуется организовать производство антисептиков, содержащих СЭ с 1,0 г/дм³ хлоргексидина биглюконата, бриллиантовым зеленым, йодом кристаллическим и глицерином.

Область применения: аптечные, больничные, амбулаторно-поликлинические и другие организации здравоохранения.

SUMMARY

Gennady U. Adamenka

Substantiation of the composition and standardization of the combined products based on ethyl alcohol for preventive antiseptics

Keywords: quality, efficiency, safety, ethanol, brilliant green, crystalline iodine, chlorhexidine bigluconate, combined alcohol-based antiseptics.

The purpose of the research: substantiation of the compositions and standardization in accordance with chemical and analytical indicators of quality of the combined antiseptic drug products on the basis of the ecologically clean ethyl alcohol «Lux» branded and produced by JSC «Bobruisk plant of biotechnologies» with coloring agent, halogens, guanidines for the safe and efficient treatment of hands meant for health care organizations employees.

The research methods: physicochemical, microbiological, toxicological, statistical and the following equipment: laboratory ionmeter, chromatograph, analytical balance, counter of bacteria, spectrophotometer, thermostat, pyknometers, titrating burettes.

The received results and its novelty. For the first time, based on the selection of clean and low-risk substances with antimicrobial properties, its compatibility in the formulation, substantiated the compositions of the combined antiseptic drug products for the prophylactic treatment of hands and detected its strong antimicrobial activity and wide-spread effect, microbiological purity, class IV of hazard, class 5 of toxicity, absence of locally irritating effect on the skin, low-grade irritative; carried out the standardization of the designed antiseptics according to the chemical and analytical indicators of quality.

The recommendations for use of the results. The industrial production of the developed antiseptics comprised by 72,0 vol/vol % with 1,0 g/dm³ of brilliant green («Vitacept-SKZ»), with 5,0 g/dm³ of crystalline iodine («Vitacept-SKI»), with 5,0 g/dm³ of chlorhexidine bigluconate («Vitacept-SKO») is carried out at JSC «Bobruisk plant of biotechnologies». Medical application instructions of the given antiseptics for health care organizations are developed and approved TPA (№ 1123-07), PA (№ 1249-09), PAC (№ 1456-10). It is recommended to organize the production of antiseptics containing ethanol with 1.0 g/dm³ chlorhexidine bigluconate, brilliant green, crystalline iodine and glycerin.

The area of application: pharmacy, hospital, out-patient clinics and other health organizations.

Подписано в печать 28.12.2015 г. Формат 60×84/16.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл. печ. листов 1,51
Уч.-изд. л. 1,63 Тираж 60 экз. Заказ №1270
Издатель и полиграфическое оформление:
УО «Витебский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013
Пр-т Фрунзе, 27, 210023, Витебск