

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.1.67>

Химическая стабильность растворов цинка сульфата с аскорбиновой кислотой *ex tempore* для применения на слизистой оболочке рта

С.С. Мальчёнкова

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №1. – С. 67-78.

Chemical stability of zinc sulfate solutions with ascorbic acid *ex tempore* for using on the oral mucosa

S.S. Malchenkova

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(1):67-78.

Резюме.

Цель – установить химическую стабильность лекарственного препарата аптечного изготовления для применения на слизистой оболочке полости рта «Раствор цинка сульфата 0,25% с аскорбиновой кислотой 0,5% и глицерином 10% водный для полоскания рта».

Материал и методы. Лекарственные препараты в необходимом объеме были изготовлены производственной аптекой г. Минска, Республика Беларусь. Исследование химической стабильности растворов включало оценку образцов по параметрам: количественное содержание цинка сульфата и аскорбиновой кислоты, прозрачность, степень окрашивания и pH. Содержание действующих веществ определяли фармакопейными методиками: цинка сульфат комплексометрией по ГФ РБ II, Т. 1, #6.2. Экспресс-анализ экстенпоральных лекарственных средств, «Цинка сульфат 2% раствор», аскорбиновую кислоту йодатометрией по ГФ РБ II, Т. 1, #6.2. Экспресс-анализ экстенпоральных лекарственных средств, «Аскорбиновой кислоты 2% раствор». Степень окрашивания устанавливали, как указано в ГФ РБ II, Т. 1, ст. 2.2.2. Определение степени окрашивания жидкостей.

Результаты. Установлено, что глицерин оказывает стабилизирующий эффект по отношению к аскорбиновой кислоте, замедляя скорость ее деградации в водно-глицериновом растворе цинка сульфата. Сравнение изменения содержания аскорбиновой кислоты при хранении трех различных составов, не содержащих глицерин или содержащих 5% или 10% глицерина, выявило статистически значимые различия между группами $F(0,05;1;40)=4,09$, $p=0,0001$.

Заключение. По результатам испытаний лекарственного препарата аптечного изготовления «Раствор цинка сульфата 0,25% с аскорбиновой кислотой 0,5% и глицерином 10% водный для полоскания полости рта» содержание активных компонентов находилось в пределах установленных критериев приемлемости в течение 30 суток при хранении в защищенном от света месте в контейнерах объемом 450 мл из бесцветного медицинского стекла марки МТО.

Ключевые слова: срок хранения, аскорбиновая кислота, цинка сульфат, химическая стабильность, аптечное изготовление, глицерин.

Abstract.

Objectives. To establish chemical stability of a pharmaceutical for use on the oral mucosa 0.25% zinc sulfate aqueous solution with 0.5% ascorbic acid and 10% glycerol oral rinses.

Material and Methods. The required volumes of medicinal products were prepared by a Minsk pharmacy. The chemical stability study of the solutions included evaluation of samples for quantitative zinc sulfate and ascorbic acid content, clarity, coloration, and pH. Active ingredient zinc sulfate and ascorbic acid content were determined using pharmacopoeial complexometric and iodometric titration methods (State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus II, Vol. 1, #6.2).

Express Analysis of Extemporaneous Medicinal Products). The degree of solution coloration was determined as specified in State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus II, Vol. 1, 2.2.2. Determination of the Degree of Coloration of Liquids. Results. Glycerin as a stabilizer has been established to slow down the degradation of ascorbic acid in a zinc sulfate solution. A comparison of changes in ascorbic acid content during storage of three different formulations glycerol-free and containing 5% or 10% glycerol revealed statistically significant differences between groups: $F(0.05; 1; 40)=4.09$, $p=0.0001$.

Conclusions. According to chemical stability testing results the shelf life of the pharmacy preparation 0.25% zinc sulfate solution with 0.5% ascorbic acid and 10% glycerol is 30 days when stored protected from light in 450 ml colorless medical glass containers.

Keywords: shelf life, ascorbic acid, zinc sulfate, chemical stability, pharmacy preparations, glycerol.

Введение

Сроки хранения экстерпоральных лекарственных препаратов (ЛП) в виде водных растворов зависят от их микробиологической чистоты, физико-химических свойств фармацевтических субстанций, вида аптечной упаковки (контейнеров). Актуальной задачей является определение стабильности водных растворов лекарственных средств аптечного изготовления для установления их сроков годности, основанных на данных микробиологических и химических исследований.

ЛП цинка сульфата оказывают антисептический и вяжущий эффекты и включены в клинические протоколы в урологии, офтальмологии и стоматологии. Глазные капли цинка сульфата 2,5 мг/мл *ex tempore* или в комбинации с борной кислотой 20 мг/мл рекомендованы для лечения острого конъюнктивита [1], суппозитории ректальные сложного состава с цинка сульфатом для терапии геморроя и анальных трещин [2]. Раствор цинка сульфата 0,25% для электрофореза показан при хроническом гнойном и язвенном рините, для промывания при полипах и узелковых заболеваниях голосовых связок [3]. ЛП на основе цинка сульфата могут использоваться для профилактики и лечения воспаления слизистой оболочки полости рта – орального мукозита (ОМ). ОМ является сопутствующим поражением здоровых тканей при лучевой и химиотерапии новообразований областей головы и шеи. По данным эпидемиологического исследования за 2009-2018 гг. в Республике Беларусь зарегистрировано 21533 случая рака различной локализации в области головы и шеи [4]. Агрессивное облучение опухолей у более чем половины больных приводит к развитию ОМ. У 56% пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи ОМ про-

текает в тяжелой форме с сильным изъязвлением слизистой оболочки, гиперсаливацией или ксеростомией, присоединением вторичных инфекций. Пациенты переводятся на парентеральное питание и нуждаются в сильных анальгетиках. Специфического лечения ОМ на данный момент не существует. Рекомендации включают ЛС с антиоксидантными, противовоспалительными и анестезирующими свойствами. Например, местное применение растворов ацетилцистеина, бензидамина, аппликации масляных растворов ретинола и токоферола, системное применение добавок, содержащих соли цинка [5]. ЛП с анестезином, лидокаином или другими анестетиками позволяют облегчить боль [6].

Поиск эффективных лекарственных средств для лечения и профилактики ОМ идет постоянно. Например, было показано, что полоскание рта раствором цинка сульфата значительно снизило тяжесть ОМ у пациентов с лейкоемией на 2-й и 3-й неделях по сравнению с контрольной группой [7]. В УО «Белорусский государственный медицинский университет» на базе кафедры консервативной стоматологии исследуется возможность применения комбинированных ЛС с цинка сульфатом и аскорбиновой кислотой для профилактики и лечения ОМ. Эти ЛС являются экстерпоральными, то есть изготавливаются производственными аптеками по мере необходимости. Актуальным является установление периода их химической и микробиологической стабильности для безопасного применения пациентами.

Цель данного исследования – установить срок химической стабильности лекарственного препарата аптечного изготовления «Раствор цинка сульфата 0,25% с аскорбиновой кислотой 0,5% и глицерином 10% водный для полоскания полости рта».

Материал и методы

Растворы, содержащие цинка сульфат (ЦС), аскорбиновую кислоту (АК) и глицерин, были изготовлены производственной аптекой г. Минска, Республика Беларусь. Составы получали массо-объемным способом. Фармацевтические субстанции цинка сульфат гептагидрат (Германия, Hirschpharma, срок годности до 01.12.2025 г.) и АК (Northeast Pharmaceutical Group, Китай, срок годности до 24.01.2026 г.) растворяли в воде очищенной, фильтровали в контейнеры для хранения, затем добавляли глицерин 85%м/м. Глицерин 85%м/м готовили разведением глицерина (Нидерланды, UtracoHolland, срок годности до 14.02.2028 г.) водой очищенной свежеперегнанной. Составы ЛП приведены в таблице 1.

Контейнерами для упаковки служили стеклянные флаконы с притертой пробкой из медицинского тарного обесцвеченного стекла марки МТО объемом 450 мл, укупоренные резиновой пробкой. ЛП хранились в климатической камере «Memmert» (ФРГ) при температуре $(25 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(60 \pm 0,5)\%$.

Критерии допуска аптечной продукции к реализации устанавливает ГФ РБ II, Т 1, #6.3. Оценка качества экстемпоральных лекарственных средств. Согласно #6.3.1. «Нормы отклонений, допустимые при изготовлении лекарственных средств в аптеках» отклонения, допустимые в массе навески отдельных фармацевтических субстанций в жидких лекарственных средствах при изготовлении массо-объемным методом с использованием как концентрированных растворов, так и фармацевтических субстанций, определяются не на концентрацию в процентах, а на массу навески каждой субстанции, входящей в это лекарственное средство. Для исследуемых ЛП объемом 450 мл критерии допуска для ЦС $1,125 \text{ г} \pm 5\%$, для АК – $2,25 \text{ г} \pm 4\%$.

В тоже время Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 №69 «Об утверждении требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций» определяет значи-

мым изменением ЛП 5-процентное изменение содержания действующих веществ. Поэтому для предварительных испытаний стабильности растворов аптечного изготовления были установлены нижние пределы критерия приемлемости концентрации действующих веществ: для ЦС от 2,38 мг/мл, для АК от 4,75 мг/мл.

Содержание ЦС и АК устанавливали согласно ГФ РБ, II, Т. 1 #6.2 Экспресс-анализ экстемпоральных лекарственных средств. На предварительном этапе оценки стабильности растворы хранили 110 суток. Контроль содержания действующих веществ осуществляли в день изготовления t_0 и через каждые 10-30 суток, а затем для состава А10 каждые 5 суток хранения.

Содержание ЦС определяли комплексонометрией как указано в ГФ РБ II, Т. 1, #6.2. Экспресс-анализ экстемпоральных лекарственных средств, «Цинка сульфат 2% раствор». Концентрацию ЦС в мг/мл рассчитывали по формуле $C = 14,38 \cdot V_T$, где V_T – объем пошедшего на титрование 0,0500 М натрия эдетата, мл. Раствор титранта натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты 0,0500 М готовили из приблизительной навески вещества. Точную концентрацию титранта устанавливали по металлическому цинку. Фактическая концентрация натрия эдетата составила 0,0502 моль/л, коэффициент пересчета равен 1,0040.

Содержание АК устанавливали йодатометрией как указано в ГФ РБ II, Т. 1, #6.2. Экспресс-анализ экстемпоральных лекарственных средств, «Аскорбиновой кислоты 2% раствор». Концентрацию АК в мг/мл рассчитывали по формуле $C = 8,806 \cdot V_T$, где V_T – объем пошедшего на титрование 0,0167 М калия йодата, мл. Раствор титранта калия йодата 0,0167 М готовили из точной навески вещества. Предварительно калия йодат высушивали до постоянной массы при 110°C .

Используемые в анализе составов аммиачный буфер рН 10,0 готовили согласно ГФ РБ, II, Т. 1 «Буферные растворы», растворы аммиака, калия йодида 10%, кислоты хлористоводородной 274 г/л, крахмала 1% готовили согласно ГФ РБ, II, Т. 1 «Реактивы».

Таблица 1 – Качественный состав анализируемых лекарственных препаратов

Компоненты	Состав А0	Состав А5	Состав А10
Цинка сульфат, г	0,25	0,25	0,25
Аскорбиновая кислота, г	0,5	0,5	0,5
Глицерин 85% м/м, г	-	5,0	10,0
Вода очищенная, мл	100	до 100	до 100

Титрование осуществляли пипетками, градуированными на 1,00 мл второго класса точности с допустимой погрешностью $\pm 0,01$ мл. Водородный показатель состава А10 определяли каждые 7 суток хранения на рН-метре HI 2212-02 (HANNA Instruments, ФРГ). Для определения цветности состава А10 готовили исходные желтый и красный растворы. Смешением исходных растворов получали эталонные растворы шкалы Y(Ж), как указано в ГФ РБ II, Т. 1, ст. 2.2.2. Степень окрашивания устанавливали каждые 7 суток по методу II.

Данные эксперимента обрабатывали пакетом анализа данных MS Excel и методами расчетов, описанными в специализированной научной литературе.

Результаты

Объем титранта 0,0500 М раствора натрия эдетата, пошедшего на титрование образцов, и рассчитанные значения концентрации ЦС в составах на протяжении срока хранения 110 суток приведены в таблице 2.

Объем титранта 0,0167 М раствора калия йодата, пошедшего на титрование образцов, и рас-

считанные значения концентрации АК в анализируемых составах на протяжении срока хранения 110 суток приведены в таблице 3.

Содержание ЦС не изменялось на протяжении всего периода хранения растворов t_{110} и не вышло за рамки критерия приемлемости. Концентрация АК в растворах постепенно уменьшалась, так как деградация АК в водной среде обусловлена известными процессами окисления кислородом и гидролитическим расщеплением молекулы АК. Поэтому в дальнейшем химическую стабильность составов оценивали по содержанию в них АК. По результатам количественного определения АК были построены графики зависимости концентрации АК от времени хранения составов, которые представлены на рисунке 1.

В таблице 4 приведены данные параметров регрессии, включая оценку точности углового коэффициента b и свободного члена уравнения.

Таким образом, изменение содержания АК описывается следующими уравнениями регрессии:

1) состав А0: $y = -0,020x + 5,095$; $R^2 = 0,9739$;

2) состав А5: $y = -0,018x + 5,267$; $R^2 = 0,9016$;

3) состав А10: $y = -0,014x + 5,241$; $R^2 = 0,8497$.

Коэффициенты детерминации указывают, что линейная модель лучше всего описывает де-

Таблица 2 – Объем титранта и концентрация цинка сульфат в составах А0, А5, А10

Точки контроля (сутки)	Состав А0		Состав А5		Состав А10		Критерии приемлемости
	V_T , мл	С, мг/мл	V_T , мл	С, мг/мл	V_T , мл	С, мг/мл	
t_0	0,17	2,45	0,18	2,60	0,17	2,45	от 2,38 до 2,63 мг/мл
t_5	0,17	2,45	0,18	2,60	0,17	2,45	
t_{15}	0,17	2,45	0,18	2,60	0,17	2,45	
t_{30}	0,17	2,45	0,18	2,60	0,17	2,45	
t_{50}	0,17	2,45	0,18	2,60	0,17	2,45	
t_{80}	0,17	2,45	0,18	2,60	0,17	2,45	
t_{110}	0,17	2,45	0,18	2,60	0,17	2,45	

Таблица 3 – Объем титранта и концентрация аскорбиновой кислоты в составах А0, А5, А10

Точки контроля (сутки)	Состав А0		Состав А5		Состав А10		Критерии приемлемости
	V_T , мл	С, мг/мл	V_T , мл	С, мг/мл	V_T , мл	С, мг/мл	
t_0	0,56	4,93	0,57	5,02	0,57	5,02	от 4,75 до 5,25 мг/мл
t_5	0,56	4,93	0,57	5,02	0,57	5,02	
t_{15}	0,56	4,93	0,57	5,02	0,57	5,02	
t_{30}	0,52	4,58	0,57	5,02	0,57	5,02	
t_{50}	0,48	4,23	0,51	4,49	0,55	4,84	
t_{80}	0,37	3,30	0,46	4,05	0,49	4,31	
t_{110}	0,32	2,88	0,33	2,91	0,38	3,35	

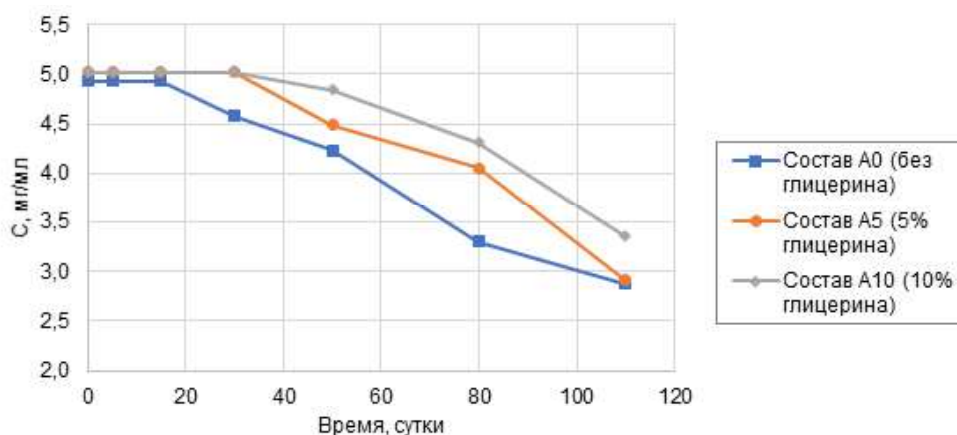


Рисунок 1 – Графики зависимости концентрации аскорбиновой кислоты от времени хранения составов А0, А5, А10

Таблица 4 – Данные параметров регрессии для составов А0, А5, А10

Состав	\bar{x}	\bar{y}	b	a	t(0,05;df)	Δ_b	Δ_a	p	$\frac{2}{S_0}$
А0	41,43	4,254	-0,020	5,095	13,37	$\pm 0,0015$	$\pm 0,083$	0,0000	0,1134
А5	41,43	4,504	-0,018	5,267	6,58	$\pm 0,0027$	$\pm 0,153$	0,0011	0,3790
А10	41,43	4,654	-0,014	5,241	5,26	$\pm 0,0027$	$\pm 0,150$	0,0031	0,3597

градацию АК в составе А0, который не содержит глицерина. Для составов А5 и А10, содержащих 5% и 10% глицерина соответственно, наилучшая регрессия выражается уравнениями параболы второго порядка:

1) для состава А5:

$$y = -0,0002x^2 + 0,0003x + 5,0219; R^2 = 0,9917;$$

2) для состава А10:

$$y = -0,0002x^2 + 0,007x + 4,9931; R^2 = 0,9988.$$

Однако из-за ограничений ковариационного анализа для последующей оценки влияния глицерина на скорость деградации АК использовали линейные уравнения. Для каждого состава была подтверждена статистически значимая регрессия. Данные дисперсионного анализа приведены в таблице 5.

Предварительный анализ кривых зависимости содержания АК от времени хранения растворов указывает на стабилизирующее действие глицерина по отношению к АК, что подтверждается результатами дисперсионного анализа между тремя группами данных. Результаты анализа приведены в таблице 6. Существуют достоверные отличия в скорости деградации АК между тремя составами. Исследование стабильности раствора цинка сульфата с АК *ex tempore* продолжили для состава А10.

Раствор цинка сульфата 0,25% с АК применяется для полосканий слизистой полости рта у

пациентов с оральным мукозитом. Режим дозирования лекарственного средства составляет по 10-15 мл каждые восемь часов. Для адекватной обеспеченности пациентов на срок до 7 суток аптекам необходимо изготавливать растворы в объеме не менее 300 мл. На сегодняшний день производственные аптеки обеспечены флаконами из бесцветного медицинского тарного стекла марки МТО объемами 250 мл и 450 мл, флаконами из светозащитного оранжевого стекла марки ОС объемами от 20 мл до 150 мл и флаконами из нейтрального светлого стекла марки НС объемами 10-20 мл.

Для оценки влияния вида контейнера и условий хранения на стабильность АК были изготовлены три серии растворов состава А10. Растворы каждой серии были расфасованы в контейнеры из различных марок медицинского стекла. Каждый вид упаковки включал 5 единиц контейнеров объемом 20 мл, которые хранились в защищенном от света месте и на свету. Содержание АК устанавливали каждые 5-10 суток хранения, включая день изготовления t_0 . В таблице 7 приведены данные вида контейнера, его места хранения и среднее содержание АК в пяти контейнерах для каждой временной точки анализа t за период t_{35} .

По данным таблицы 7 были построены графики зависимости содержания АК в составе А10

Таблица 5 – Результаты проверки значимости регрессий внутри групп

Источник вариации	SS	df	MS	F ₀	p	F(0,05;df ₁ ;df ₂)
Состав А0						
Регрессия	4,1642	1	4,1641	186,55	0,0000	3,55
Ошибка	0,1116	5	0,0223			
Общее	4,2758	6				
Состав А5						
Регрессия	3,4369	1	3,4369	45,79	0,0011	3,55
Ошибка	0,3753	5	0,0751			
Общее	3,8122	6				
Состав А10						
Регрессия	2,0300	1	2,0300	28,26	0,0031	3,55
Ошибка	0,3591	5	0,0718			
Общее	2,3892	6				

Таблица 6 – Результаты проверки значимости регрессий между группами

Источник вариации	SS	df	MS	F ₀	p	F(0,05;df ₁ ;df ₂)
Между группами	14341,59	1	14341,59	18,86	0,0001	4,09
Внутри групп	30418,19	40	760,45			
Общая	44759,78	41				

от времени хранения растворов в контейнерах из стекла разных марок при различных условиях. Графики приведены на рисунках 2-5.

Предварительный анализ графиков указывает на то, что вид контейнера и условия хранения оказывают значительное влияние на стабильность состава. Для подтверждения влияния попарно сравнили дисперсии значений содержания АК в подгруппах образцов при хранении во флаконах темного и светлого стекла. Для проверки гипотезы равенства дисперсий пар групп применяли критерий Фишера F_0 , для проверки гипотезы о равенстве дисперсий нескольких групп рассчитывали критерий Кохрена G_{max} [8]. Результаты проверки однородности дисперсий представлены в таблице 8.

Контейнеры из медицинского стекла марки НС гидролитического класса III обеспечивают лучшую стабильность АК, чем флаконы из тарного медицинского стекла МТО и стекла марки ОС, независимо от условий хранения. В таблице 9 представлены сроки хранения (в сутках) растворов состава А10 во флаконах малого объема (до 20 мл) с учетом критерия приемлемости для содержания АК±5%.

Для установления химической стабильности ЛП «Раствор цинка сульфата 0,25% с аскорбиновой кислотой 0,5% и глицерином 10% водный для полоскания рта» аптекой были изготовлены три контейнера ЛП объемом 450 мл из бесцветного медицинского стекла марки МТО. Флаконы хранили в защищенном от света месте в условиях клима-

тической камеры при температуре (25±0,1)°С и относительной влажности (60±0,5)%. Точки контроля t содержания ЦС и АК каждые пять суток. Критерии приемлемости содержания действующих веществ установлены согласно требованиям Решения Коллегии ЕАЭС №69 «Об утверждении требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций». Результаты количественного определения ЦС и АК за период t_{40} приведены в таблице 10.

На 30-е сутки среднее содержание АК составило 4,87±0,03 мг/мл. На 35-е сутки содержание АК вышло за критерии приемлемости ±5% в одном образце, на 40-е в двух образцах.

Хранение водных растворов АК сопровождается изменением их окраски от бесцветной до желтой, что является визуальным показателем химической деструкции АК. В таблице 11 приведены результаты контроля трех контейнеров растворов состава А10 по параметрам: описание, водородный показатель и степень окрашивания за период t_{40} .

Обсуждение

АК в виде сухой фармацевтической субстанции имеет длительные сроки хранения. В водном растворе она подвергается окислению кислородом и гидролитическому разложению. Окисление АК кислородом проходит через стадии образования де-

Таблица 7 – Концентрация аскорбиновой кислоты в образцах состава А10

Условия хранения	Марка стекла контейнера*	Серия	Среднее содержание	t ₀	t ₅	t ₁₀	t ₁₅	t ₂₀	t ₂₅	t ₃₅
				С, мг/мл						
Защищенное от света место	ОС	А10-1	\bar{x}	5,02	5,02	4,81	3,91	3,12	2,84	2,22
			$\pm S$	0,00	0,00	0,08	0,19	0,12	0,29	0,27
		А10-2	\bar{x}	4,93	4,93	4,79	3,65	3,56	3,31	2,71
			$\pm S$	0,00	0,00	0,05	0,08	0,05	0,12	0,11
		А10-3	\bar{x}	4,93	4,93	4,70	4,35	4,19	3,93	3,63
			$\pm S$	0,00	0,00	0,17	0,08	0,10	0,08	0,27
На свету	ОС	А10-1	\bar{x}	5,02	5,02	4,83	4,23	3,56	3,03	2,55
			$\pm S$	0,00	0,00	0,07	0,11	0,18	0,17	0,20
		А10-2	\bar{x}	4,93	4,93	4,76	4,35	3,89	3,58	3,19
			$\pm S$	0,00	0,00	0,11	0,05	0,13	0,05	0,16
		А10-3	\bar{x}	4,93	4,93	4,68	4,51	4,23	4,12	3,87
			$\pm S$	0,00	0,00	0,10	0,10	0,06	0,11	0,09
Защищенное от света место	НС	А10-1	\bar{x}	5,02	5,02	4,91	4,84	4,76	4,61	4,35
			$\pm S$	0,00	0,00	0,04	0,06	0,06	0,05	0,13
	МТО	А10-2	\bar{x}	4,93	4,93	4,56	4,15	3,58	3,38	2,48
			$\pm S$	0,00	0,00	0,16	0,35	0,36	0,40	0,33
	НС	А10-3	\bar{x}	4,93	4,93	4,86	4,77	4,63	4,46	4,26
			$\pm S$	0,00	0,00	0,04	0,07	0,05	0,08	0,10
На свету	НС	А10-1	\bar{x}	5,02	5,02	4,95	4,93	4,88	4,76	4,61
			$\pm S$	0,00	0,00	0,04	0,00	0,08	0,21	0,10
	МТО	А10-2	\bar{x}	4,93	4,56	4,19	3,54	3,24	2,92	2,15
			$\pm S$	0,00	0,24	0,49	0,93	0,85	0,99	0,82
	НС	А10-3	\bar{x}	4,93	4,93	4,74	4,54	4,49	4,35	4,12
			$\pm S$	0,00	0,00	0,07	0,05	0,09	0,05	0,07

Примечание: ОС – медицинское тарное оранжевое стекло; МТО – медицинское тарное бесцветное стекло; НС – медицинское нейтральное стекло гидролитического класса III.

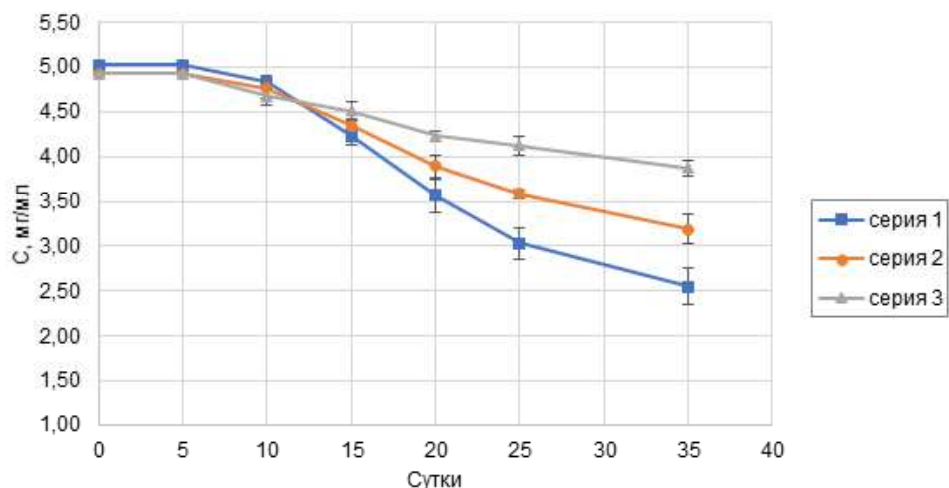


Рисунок 2 – Кривые зависимости содержания аскорбиновой кислоты от времени хранения в контейнерах из стекла марки ОС, в защищенном от света месте

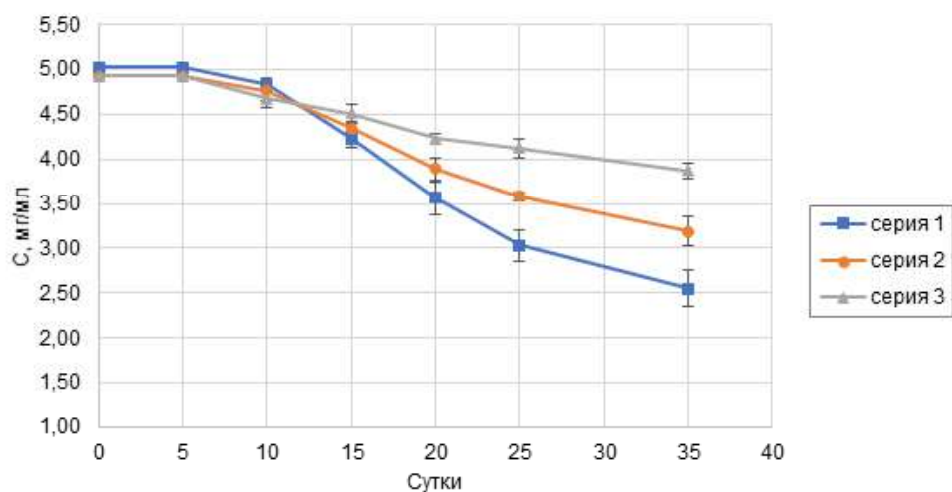


Рисунок 3 – Кривые зависимости содержания аскорбиновой кислоты от времени хранения в контейнерах из стекла марки ОС, хранение на свету

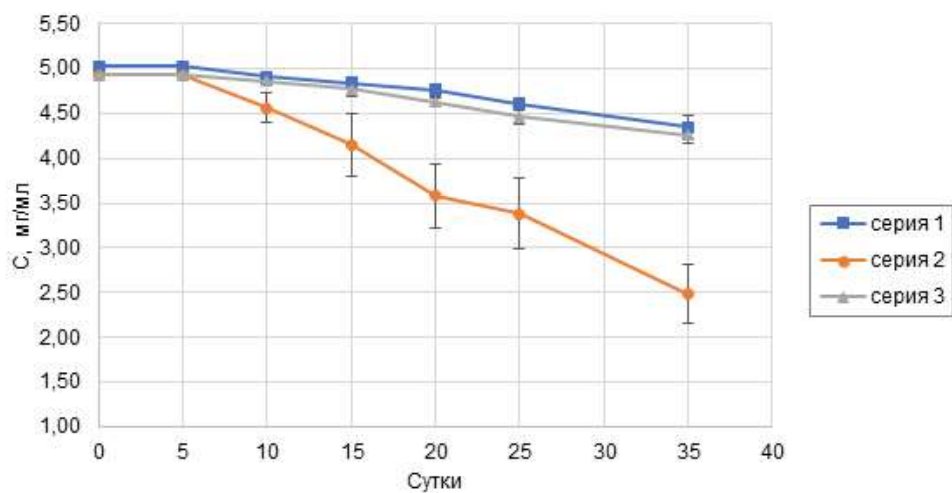


Рисунок 4 – Кривые зависимости содержания аскорбиновой кислоты от времени хранения в контейнерах из стекла марки НС гидролитического класса III (для серий 1, 3) и стекла марки МТО (для серии 2), хранение в защищенном от света месте

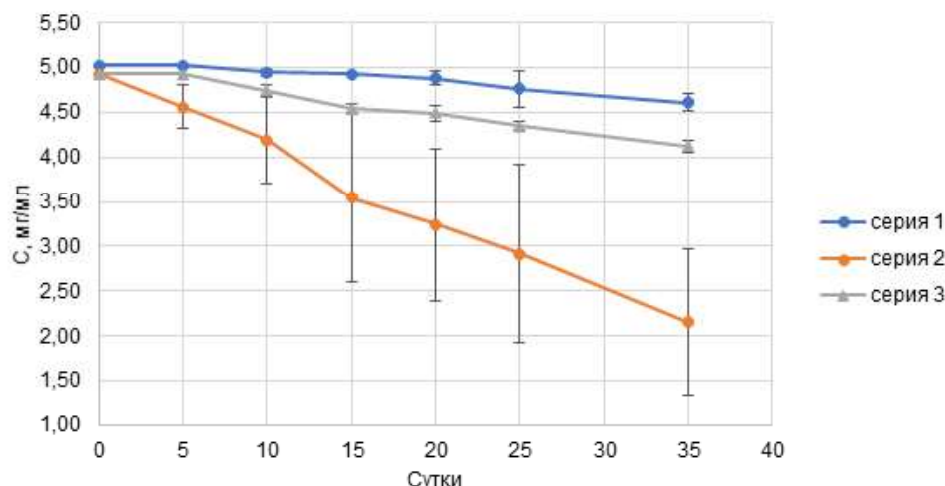


Рисунок 5 – Кривые зависимости содержания аскорбиновой кислоты от времени хранения в контейнерах из стекла марки НС гидролитического класса III (для серий 1, 3) и стекла марки МТО (для серии 2), хранение на свету

Таблица 8 – Сравнение дисперсий групп данных для состава А10

Сравниваемые группы данных		F рассчитанное $F_0 = \frac{S_0^2}{S^2}$	F табличное (0,05/2; df ₁ ; df ₂)	Группы однородны
Условия хранения и марка стекла контейнера*	Условия хранения и марка стекла контейнера*			
ОС, защищенное от света место	ОС, на свету	1,44	3,22	да
МТО, на свету	МТО, защищенное от света место	1,48	3,22	да
ОС, защищенное от света место	МТО, защищенное от света место	1,85	3,22	да
МТО, на свету	ОС, на свету	1,48	3,22	да
НС, на свету	МТО, на свету	12,59	5,03	нет
НС, защищенное от света место	МТО, на свету	13,83	5,03	нет
		G рассчитанное $G_{max} = \frac{S_{max}^2}{\sum S^2}$	G табличное G (0,01; m; df)	
Все группы данных		0,33	0,25	нет

Примечание: ОС – медицинское тарное оранжевое стекло; МТО – медицинское тарное бесцветное стекло; НС – медицинское нейтральное стекло гидролитического класса III.

гидроаскорбиновой кислоты (ДАК), а затем дикетогулоновой, треоновой и щавелевой кислот. Необратимое окисление ДАК до кетокислот катализируют ионы металлов (меди, магния, серебра, железа). Гидролитическое разложение дикетогулоновой кислоты протекает без участия кислорода до фурфурола и продуктов его разложения и полимеризации, которые придают раствору желтую окраску [9].

Деструкция АК в жидких ЛПН ведет к уменьшению их срока хранения и срока использования по назначению. Ингибирование процесса окисления можно осуществлять хелатирующими аген-

тами или регулируя pH среды в сторону кислой реакции. Например, стабильность растворов АК повышается в присутствии лимонной, борной, винной кислот. В ряде публикаций описывается положительное влияние гидрофильных сорбителей на стабильность АК. Так, в эмульсионных средах фотолиз АК замедлялся при добавлении этиленгликоля, пропиленгликоля, глицерина. При этом химическая стабильность составов с АК коррелировала с вязкостью и диэлектрической проницаемостью растворителей [10]. Введение в жидкие композиции гипромелозы 2% и глицерина от 20%

Таблица 9 – Сроки хранения растворов состава А10 в объеме 20 мл

Вид контейнера	Условия хранения	Стабилен
Стекло медицинское тарное марки ОС	В защищенном от света месте	до 10 суток
Стекло медицинское тарное марки ОС	На свету	до 10 суток
Стекло медицинское НС гидролитического класса III	В защищенном от света месте	до 20 суток
Стекло медицинское НС гидролитического класса III	На свету	до 10 суток
Стекло медицинское бесцветное марки МТО	В защищенном от света месте	до 10 суток
Стекло медицинское бесцветное марки МТО	На свету	до 5 суток

Таблица 10 – Концентрация цинка сульфат и аскорбиновой кислоты в растворах состава А10

Точки контроля, сутки	Цинка сульфат, мг/мл			Аскорбиновая кислота, мг/мл				Критерии приемлемости для аскорбиновой кислоты
	Контейнер			$\bar{x} \pm \Delta x, t(0,05; 2)$				
	1	2	3	1	2	3		
t ₀	2,60	2,60	2,60	5,11	4,93	5,02	5,02±0,04	от 4,75 до 5,25 мг/мл
t ₅	2,60	2,60	2,60	5,11	4,93	5,02	5,02±0,04	
t ₁₀	2,60	2,60	2,60	5,11	4,93	5,02	5,02±0,04	
t ₁₅	2,60	2,60	2,60	5,11	4,93	5,02	5,02±0,04	
t ₂₀	2,60	2,60	2,60	5,02	4,93	5,02	4,99±0,03	
t ₂₅	2,60	2,60	2,60	5,02	4,93	4,93	4,96±0,03	
t ₃₀	2,60	2,60	2,60	4,93	4,84	4,84	4,87±0,03	
t ₃₅	2,60	2,60	2,60	4,93	4,76	4,67	4,79±0,07	
t ₄₀	2,60	2,60	2,60	4,84	4,67	4,56	4,69±0,07	

Таблица 11 – Описание, рН, степень окрашивания состава А10

Точки контроля, сутки	Параметр	Контейнер		
		1	2	3
t ₀	Описание	Бесцветный прозрачный раствор, без запаха		
	рН	3,16	3,19	3,20
	Цветность	Y(Ж) ₀	Y(Ж) ₀	Y(Ж) ₀
t ₇	Описание	Бесцветный прозрачный раствор, без запаха		
	рН	3,19	3,19	3,20
	Цветность	Y(Ж) ₀	Y(Ж) ₀	Y(Ж) ₀
t ₁₄	Описание	Бесцветный прозрачный раствор, без запаха		
	рН	3,19	3,20	3,21
	Цветность	Y(Ж) ₀	Y(Ж) ₀	Y(Ж) ₀
t ₂₁	Описание	Бесцветный прозрачный раствор, без запаха		
	рН	3,14	3,11	3,08
	Цветность	Y(Ж) ₀	Y(Ж) ₀	Y(Ж) ₀
t ₂₈	Описание	Прозрачный раствор, слегка желтоватого цвета, без запаха		
	рН	3,11	3,15	3,10
	Цветность	Y(Ж) ₇	Y(Ж) ₇	Y(Ж) ₇
t ₃₅	Описание	Прозрачный раствор, слегка желтоватого цвета, без запаха		
	рН	3,06	3,08	3,04
	Цветность	Y(Ж) ₇	Y(Ж) ₇	Y(Ж) ₇
t ₄₀	Описание	Прозрачный раствор, желтоватого цвета, без запаха		
	рН	3,03	3,04	3,01
	Цветность	Y(Ж) ₆	Y(Ж) ₆	Y(Ж) ₆

до 40% позволяло сохранять растворы АК до 27-30 суток. Добавление к АК хитозана 1% увеличивало срок годности раствора АК до 40 суток [11].

Ранние исследования стабильности АК в различных средах проводились для композиций АК в сахарном и кукурузном сиропах, в растворах метилцеллюлозы, трагаканта, пектина, глицерина и пропиленгликоля. Сообщалось, что в глицерине при комнатной температуре окислению подвергалось менее 10% АК от первоначального количества за 360 суток хранения [12].

Антиокислители (глутатион, цистеин, токоферол, метабисульфит натрия) восстанавливаются в водной среде ДАК обратно в АК. Инъекционный раствор АК 5% в ампулах, выпускаемый фармацевтической промышленностью, стабилизируется сульфитом натрия, и ампулы запаиваются в токе инертного газа. Срок годности раствора 1 год [13]. Стабильность экстремальных растворов АК в отсутствие антиокислителей ограничена. Например, в растворах АК для внутривенного введения, приготовленных *ex tempore* в условиях стационара на растворе натрия хлорида 0,9% или глюкозы 5%, концентрация АК снижалась до 10% от первоначального количества за 96 часов независимо от условий хранения [14].

Согласно фармакопеи Российской Федерации концентрированные растворы АК 2%, 5% и 10% пригодны к использованию в течение 5 суток, если хранятся при комнатной температуре, или 30 суток при хранении в темном прохладном месте 3-5°C [15]. Согласно указанию ГФ РБ срок хранения аптечного концентрированного раствора АК 5% при температуре не выше 25 °С не более 5 суток.

Данное исследование химической стабильности раствора цинка сульфата 0,25% с аскорбиновой кислотой 0,5% показало, что введение в рецептуру 10% глицерина позволяет сохранить содержание АК в пределах ДИ 95% с учетом требований Решения ЕАЭС № 69 о не более чем 5-процентном изменении содержания ЛС. Большое влияние на качество исследованного состава оказывает первичная упаковка. В контейнерах из наиболее инертного в химическом отношении нейтрального стекла нестерильные растворы аскорбиновой кислоты 20 мл стабильны до 20 суток. Однако небольшая вместимость этих контейнеров ограничивает возможность обеспечения пациентов ЛП на длительный срок. Флаконы из тарного обесцвеченного стекла позволяют производственным аптекам изготавливать нестерильные жидкие лекарственные средства различных

объемов. Исходя из результатов исследования химической стабильности раствора сложного состава из цинка сульфата, аскорбиновой кислоты и глицерина, оптимально использовать флаконы из стекла марки МТО максимального объема (450 мл) с их заполнением до номинального объема и последующим хранением в темном месте.

Заключение

Химическая стабильность ЛП «Раствор цинка сульфата 0,25% с аскорбиновой кислотой 0,5% и глицерином 10% водный для полоскания полости рта» при хранении во флаконах из медицинского бесцветного стекла марки МТО объемом 450 мл в защищенном от света месте составляет 30 суток.

Литература

1. Диагностика и лечение пациентов (детское население) с болезнями глаза и его придаточного аппарата : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 12 сент. 2023 г. № 133 // ЭТАЛОН : информ.-поисковая система (дата обращения: 30.01.2026).
2. Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с доброкачественными заболеваниями прямой кишки, параректальной и копчиковой области в амбулаторных и стационарных : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 01 апр. 2022 г. № 22 // ЭТАЛОН : информ.-поисковая система (дата обращения: 30.01.2026).
3. Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население) : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 01 июня 2017 г. № 49 // ЭТАЛОН : информ.-поисковая система (дата обращения: 30.01.2026).
4. Колядич, Ж. В. Онкоэпидемиологические особенности опухолей головы и шеи в разрезе компетенции оториноларингологической службы по регионам Республики Беларусь / Ж. В. Колядич // Проблемы здоровья и экологии. 2021. Т. 18, № 4. С. 129-135. DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-4-17
5. Пархоменко, Л. Б. Профилактика и лечение мукозита при лучевой терапии рака и головы и шеи / Л. Б. Пархоменко // Здравоохранение. 2021. № 1. С. 24-32.
6. Романенко, И. Г. Современные концепции профилактики и лечения орального мукозита при онкотерапии / И. Г. Романенко, К. А. Аракелян, В. О. Салищева // Вятский медицинский вестник. 2021. № 1. С. 96-101. DOI: 10.24411/2220-7880-2021-10161
7. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis / M. Mehdipour, A. TaghaviZeno, I. A. Kermani, A. Hosseinpour // Daru. 2011. Vol. 19, № 1. P. 71-73.
8. Смагунова, А. Н. Статистические методы в аналитической химии / А. Н. Смагунова, О. М. Карпукова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : Юрайт, 2025. 364 с.
9. Березовский, В. М. Химия витаминов / В. М. Березовский. Изд. 2-е. Москва : Пищевая промышленность, 1973. 200 с.
10. Stability and Stabilization of Ascorbic Acid: A Review / M. Sheraz, M. Khan, S. Ahmed [et al.] // Household and personal care today. 2015 May-Jun. Vol. 10, № 3. P. 20-25.

11. Khadour, A. Investigation of the effect of different formulation factors on the shelf life of Vitamin C in aqueous solutions / A. Khadour, L. Al Haushey // Research journal of pharmacy and technology. 2024. Vol. 17, № 8. P. 3874–3880. DOI: 10.52711/0974-360X.2024.00601
12. Bandelini, F. J. The Stability of Ascorbic Acid in Various Liquid Media / F. J. Bandelini, J. V. Tuschhoff // Journal of the American Pharmaceutical Association. 1955 Apr. Vol. 44, № 4. P. 241–244.
13. Аскорбиновая кислота, 50 мг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения : инструкция по применению // Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь. URL: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/details/23_07_216 (дата обращения: 30.01.2026).
14. Stability of intravenous vitamin C solutions: a technical report / A. Carr, C. Wohlrab, P. Young, R. Bellomo // Critical care and resuscitation. 2018 Sep. Vol. 20, № 3. P. 180–181.
15. Аскорбиновой кислоты 2%, 5%, 10% раствор : приказ Минздрава России от 11 апр. 2025 г. № 188 // Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/3/3-6/askorbinovoy-kisloty-2-5-10-rastvor/?sphrase_id=1492445 (дата обращения: 30.01.2026).

Поступила 14.11.2025 г.

Принята в печать 16.02.2026 г.

References

1. Diagnosis and treatment of patients (child population) with eye diseases and their attachment: postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 12 sent 2023 g № 133. ETALON: inform-poiskovaya sistema. [Accessed 30th January 2026]. (In Russ.).
2. Diagnosis and treatment of patients (adult population) with benign diseases of the rectum, pararectal and coccygeal area in outpatient and hospital: postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 01 apr 2022 g № 22. ETALON: inform-poiskovaya sistema. [Accessed 30th January 2026]. (In Russ.).
3. Diagnosis and treatment of patients with otorhinolaryngological diseases (adult population): postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 01 iyunya 2017 g № 49. ETALON: inform-poiskovaya sistema. [Accessed 30th January 2026]. (In Russ.).
4. Kolyadich ZhV. Onco-epidemiological features of head and neck tumors in terms of competences of the otorhinolaryngological service by regions of the Republic of Belarus. Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2021;18(4):129-135. (In Russ.). doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-4-17
5. Parkhomenko LB. Prevention and treatment of mucositis in radiation therapy for cancer and head and neck. Zdravookhranenie. 2021;(1):24-32. (In Russ.).
6. Romanenko IG, Arakelyan KA, Salishcheva VO. Modern concepts of prevention and treatment of oral mucositis in oncotherapy. Vyatskii Meditsinskii Vestnik. 2021;(1):96-101. (In Russ.). doi: 10.24411/2220-7880-2021-10161
7. Mehdipour M, Zenoz AT, Kermani IA, Hosseinpour A. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. Daru. 2011;19(1):71-73.
8. Smagunova AN, Karpukova OM. Statistical methods in analytical chemistry. 2-e izd, pererab i dop. Moscow, RF: Yurait; 2025. 364 p. (In Russ.).
9. Berezovskiy VM. Chemistry of vitamins. Izd 2-e. Moscow, RF: Pishchevaya promyshlennost'; 1973. 200 p.
10. Sheraz M, Khan M, Ahmed S, Kazi S, Ahmad I. Stability and Stabilization of Ascorbic Acid: A Review. Household and Personal Care Today. 2015 May-Jun;10(3):20-25.
11. Khadour A, Al Haushey L. Investigation of the effect of different formulation factors on the shelf life of Vitamin C in aqueous solutions. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2024;17(8):3874-3880. doi: 10.52711/0974-360X.2024.00601
12. Bandelini FJ, Tuschhoff JV. The Stability of Ascorbic Acid in Various Liquid Media. Journal of the American Pharmaceutical Association. 1955 Apr;44(4):241-244.
13. Ascorbic acid, 50 mg/ml, solution for intravenous and intramuscular administration: instruktsiya po primeneniyu. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv Respubliki Belarus'. URL: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/details/23_07_216 [Accessed 30th January 2026]. (In Russ.).
14. Carr A, Wohlrab C, Young P, Bellomo R. Stability of intravenous vitamin C solutions: a technical report. Critical Care and Resuscitation. Crit Care Resusc. 2018 Sep;20(3):180-181.
15. Ascorbic acid 2%, 5%, 10% solution: prikaz Minzdrava Rossii ot 11 apr 2025 g № 188. Institut farmakopei i standartizatsii v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv. URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/3/3-6/askorbinovoy-kisloty-2-5-10-rastvor/?sphrase_id=1492445 [Accessed 30th January 2026]. (In Russ.).

Submitted 14.11.2025

Accepted 16.02.2026

Сведения об авторах:

Мальчёнкова Светлана Степановна – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом ПКП, УО «Белорусский государственный медицинский университет»; e-mail: malchenkova.svetlana@yandex.by.

Information about authors:

Svetlana S. Malchenkova – senior lecturer of the Chair of the Pharmaceutical Technology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Belarusian State Medical University, e-mail: malchenkova.svetlana@yandex.by.