

УДК 543.544.3:615.322:633.8

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕРАНИОЛА В ОБРАЗЦАХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГИДРОГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ЭФИРНОЕ МАСЛО ГЕРАНИ, МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

А.А. Филиппова¹, Т.М. Сженова¹, Д.О. Боков^{1,2*}, Н.В. Головина¹, Н.Ю. Гарнова¹,
Д.А. Доброхотов¹

(¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); ² ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи»; *e-mail: bokov_d_o@staff.sechenov.ru)

Гераниол – одно из основных биологически активных веществ-маркеров эфирного масла герани, которое обладает противобактериальными, противогрибковыми, антисептическими, противовоспалительными, антиоксидантными, вяжущими свойствами. Разработана и успешно апробирована методика количественного определения гераниола на примере стоматологического гидрогеля (зубной пасты), содержащего эфирное масло герани, методом газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием. Разработанная методика может успешно использоваться для определения содержания гераниола и послужить основой для разработки аналогичных методик контроля качества готовой продукции, в состав которой входит эфирное масло герани.

Ключевые слова: эфирное масло, *Pelargonium graveolens*, гераниол, стоматологический гидрогель, газовая хроматография, пламенно-ионизационный детектор, государственная фармакопея.

Используемые сокращения: ВЗП – воспалительные заболевания пародонта; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; СГПР – средства гигиены полости рта; ЭМ – эфирное масло, ТР ТС – Технический регламент Таможенного союза; ОФС – общая фармакопейная статья, ГФ – Государственная фармакопея; ГХ – газовая хроматография, ПИД – пламенно-ионизационный детектор, ФС – фармакопейная статья.

В настоящее время наиболее распространены такие заболевания зубочелюстной системы, как кариес зубов и воспаления пародонта (ВЗП), в частности гингивит и пародонтит. Об этом свидетельствуют данные официальной статистики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), согласно которой заболеваемость кариесом составляет практически 100% [1], а распространенность ВЗП – около 98%. Аналогичная ситуация наблюдается и в России, согласно данным статистики, приведенной в клинических рекомендациях Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» [2–4].

В основе развития этих заболеваний лежат разные процессы, однако существует главный общий для всех этиологический фактор – микробная биопленка, образующаяся в результате неудовлетворительной гигиены полости рта. Среди общих подходов к лечению этих трех заболеваний можно выделить немедикаментозную стоматологическую помощь и лекарственную помощь,

каждая из которых направлена на устранение микробной биопленки, зубных отложений и факторов, обеспечивающих их аккумуляцию [1–3].

Основу лечения кариеса эмали составляют реминерализующая терапия и фторирование твердых тканей зубов. По этой причине населению районов с содержанием фторида в питьевой воде менее 1 мг/л и пациентам с очагами деминерализации и гипоплазии необходимо применять исключительно противокариозные фторид- и кальцийсодержащие зубные пасты. Однако населению районов с содержанием фторида в питьевой воде более 1 мг/л и пациентам с проявлениями флюороза применение фторидсодержащих средств гигиены полости рта (СГПР) противопоказано [2]. Основу терапии воспалительных заболеваний пародонта составляют антисептики, которые также применяют при кариесе зубов. Наиболее широко используют антисептики из группы галоидов (например, хлоргексидина биглюконат (2-[амино-[6-[амино-[амино-(4-хлоанилино) метилиден]амино]метилиден]амино]гексилими-

но]метил]-1-(4-хлорфенил)гуанидин) 0,06%), из группы окислителей, а также антисептики, содержащие эфирные масла [5]. Пациентам с ВЗП следует использовать противовоспалительные зубные пасты (с лекарственными травами, антисептиками, солевыми добавками) и ополаскиватели с противовоспалительными компонентами в виде фиксированной комбинации эфирных масел (тимол, ментол, эвкалиптол, метилсалицилат) [3, 4]. Потребность разных групп населения, страдающих от кариеса зубов, гингивита и пародонтита, в зубных пастах, оказывающих антибактериальное действие на микробную биопленку, способствует развитию рынка СГПР в сторону расширения его ассортимента за счет включения в рецептуру зубных паст эфирных масел как эффективных антисептических компонентов.

Однако на сегодняшний день только содержание фторида указано в качестве отдельного физико-химического показателя «массовая доля фторида (в расчете на молярную массу фтора, %)» в таких документах, как технический регламент ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» [6] и национальный стандарт ГОСТ 7983-99 «Пасты зубные. Общие технические условия» [7]. Контроль содержания фторида обязателен, поскольку наличие фтора обеспечивает клинически доказанное противокариозное действие всех фторсодержащих зубных паст. Несмотря на то, что главную регламентирующую роль в области качества СГПР отводят ТР ТС 009/2011, правила, методы исследований (испытаний) и измерений, в том числе правила отбора образцов, необходимые для применения и исполнения требований ТР ТС 009/2011 и осуществления оценки (подтверждения) соответствия продукции, приведены в применяемом на добровольной основе ГОСТ 7983-99. По этой причине полноценная методика определения массовой доли фторида представлена исключительно в ГОСТ 7983-99.

В первом пункте статьи 5 ТР ТС 009/2011 «требования к составу парфюмерно-косметической продукции» приведены лишь некоторые компоненты эфирных масел в виде перечня веществ (запрещенных к использованию; разрешенных, но с учетом ограничений и т.д.) с указанием определенных параметров (область применения, максимально допустимая концентрация и другие ограничения). В составе некоторых парфюмерных (ароматических) композиций их указывают как единый ингредиент без раскрытия состава, а если в состав композиции входят ингредиенты № 67–92 (приложение 2 к требованиям) и

их содержание превышает концентрацию 0,01% для смываемых продуктов и 0,001% для несмываемых продуктов, то они должны быть указаны в составе. Подобные требования распространяются также на основные действующие вещества эфирного масла герани (цитронеллолу (№ 86), гераниолу (№ 78)) и вещества, разрешенные к использованию в парфюмерно-косметической продукции с учетом ограничений [6]. Указания на конкретные методики определения и методы анализа этих компонентов отсутствуют. Этой информацией и ограничивается регламентирование содержания компонентов эфирных масел в СГПР.

Профилактическая зубная паста серии Professional «SPLAT (СПЛАТ) Medical Herbs / Лечебные травы» обладает клинически доказанными кровоостанавливающим (66,5%), противовоспалительным (28,5%) и очищающим (41,3%) эффектами, благодаря входящим в ее состав лечебно-профилактическим добавкам в виде водно-спиртовых экстрактов цветков ромашки (*Chamomillae recutitae flores*) и листьев шалфея (*Salviae officinalis folia*), пропиленгликолевого экстракта плодов боярышника (*Fructus Crataegus monogyna*), эфирного масла травы герани (*Olia Pelargonii graveolensis*), а также фторид-ионов в концентрации 1000 ppm (0,1%) [8]. Вышесказанное позволяет отнести эту конкретную зубную пасту к серии Professional, т.е. серии средств для эффективного профессионального ухода за полостью рта в домашних условиях, в данном случае обеспечение профилактики кровоточивости десен и воспалений полости рта (ВЗП). Из всех лечебно-профилактических добавок в большей степени в качестве антисептика выступает эфирное масло (ЭМ) травы герани, чьи противовоспалительные, антиоксидантные, антибактериальные (уменьшение зубного налета) свойства приобретают особую актуальность при лечении гингивита и пародонтита. Согласно литературным данным, в 99,23%-м ЭМ герани содержатся 32 компонента, среди которых основными являются цитронеллол (3,7-диметил-6-октен-1-ол; 21,3–37,8%) и гераниол ((2E)-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ол; 8,3–38,4%) [9]. Согласно ГОСТ ISO 11024-1-2014, под характерным компонентом понимают один или более репрезентативных компонентов, концентрация которых характерна для данного ЭМ [10]. По этой причине выбор гераниола, несмотря на его меньшую концентрацию по сравнению с цитронеллолом, в качестве характерного компонента (приоритетного вещества-маркера ЭМ герани) для количественной оценки данного масла в составе зубной пасты объясняется тем, что

количественное содержание гераниола в течение всего срока годности зубной пасты, а также по его окончании сохраняется на достаточном уровне для проявления своих лечебно-профилактических свойств, в отличие от цитронеллола [11].

Цель данного исследования – валидация методики количественного определения гераниола в профилактической зубной пасте «SPLAT (СПЛАТ) Medical herbs / Лечебные травы», содержащей эфирное масло герани, методом газовой хроматографии (ГХ) с пламенно-ионизационным детектированием. Эта процедура предложена в целях стандартизации данного вида СГПП по новому физико-химическому показателю «Массовая доля характерного компонента» лечебно-профилактической добавки.

Экспериментальная часть

Материалы

В качестве объекта исследования была выбрана профилактическая зубная паста серии Professional «SPLAT (СПЛАТ) Medical Herbs / Лечебные травы» (ГОСТ 7983-99) серии 04/10/19 (номер партии / месяц / год соответственно). В работе использовали эфирное масло герани сорта *Bourbon* (Франция) – *Pelargonii graveolensis oleum aethereum*, а также 95%-й спирт этанол (C₂H₆O).

В качестве стандартного образца (СО) основного действующего вещества эфирного масла герани использовали аналитический стандарт гераниола (бесцветную жидкость чистотой не менее 99%), специально предназначенный для проведения ГХ-анализа («Sigma-Aldrich», кат. № 48798), (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂OH, (М.м. 154,25). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета SigmaPlot 10 (США) и Excel 2013 («Microsoft», США).

Методы исследования

Ввиду отсутствия описания валидации аналитических методик в основных нормативных документах, регламентирующих требования к качеству СГПП, за основу были взяты следующие документы: ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» Государственной фармакопеи (ГФ) XIV издания; ГОСТ ISO 11024-1-2014 «Масла эфирные. Общее руководство по хроматографическим профилям. Ч. 1. Подготовка хроматографических профилей для представления в стандартах».

ГХ-методика количественного определения гераниола в зубной пасте серии 04/10/19, содержащей эфирное масло герани, была валидирована по всем основным характеристикам аналитической методики количественного определения основного действующего вещества в фармацевтической субстанции или лекарственном препарате: специфичность, аналитическая область, линейность, правильность, прецизионность в виде повторяемости (сходимость) и промежуточной (внутрилабораторная) прецизионности; устойчивость может определяться при необходимости.

Количественное определение гераниола в зубной пасте методом газовой хроматографии (ГХ) проводили на газовом хроматографе «Кристаллюкс-4000М» («Мета Хром», Россия) с пламенно-ионизационным детектором.

Условия хроматографирования

Капиллярная кварцевая колонка HP-5ms, 30 м × 0,25 мм, 0,25 мкм, производитель «Agilent Technologies», США, внутри привитая фаза: 5%-й фенил – 95%-й метилполисилоксан;
газ-носитель (подвижная фаза) – азот;
расход газа-носителя 30, 30, 60 см³/мин;
температура испарителя 200 °С;
градиент температуры колонки от 100 до 150 °С, нагрев 5 °С/мин;
давление на капиллярной колонке 1 атм;
скорость потока водорода и воздуха соответственно 35 и 350 см³/мин;
объем вводимых растворов (проб) 1 мкл.

Условия детектирования

Пламенно-ионизационный детектор (ПИД);
температура детектора 250 °С.

Расчет содержания гераниола в зубной пасте серии Professional «SPLAT (СПЛАТ) Medical Herbs/Лечебные травы» осуществляли согласно методу стандартных добавок, основанном на введении в анализируемую зубную пасту известного количества гераниола в составе эфирного масла герани и сравнении сигналов, полученных для испытуемого раствора, со стандартной добавкой гераниола и без добавки. Концентрацию гераниола определяли путем сравнения сигнала (площади пика), соответствующего гераниолу, на хроматограмме испытуемого раствора и сигнала (площади пика) гераниола на хроматограмме испытуемого раствора с известной добавкой гераниола. С учетом того, что гераниол вводят в состав зубной пасты в виде эфирного масла герани,

а не индивидуального биологически активного вещества, то перед проведением его количественного определения необходимо стандартизировать эфирное масло герани по гераниолу. После проведения испытания сравнивали полученные значения интенсивности и рассчитывали количественное содержание гераниола C_x по формуле:

$$C_x = C_{\text{std}} \cdot (S_x / (S_{\text{std.+x}} - S_x)),$$

где C_{std} – концентрация стандартной добавки, S_x – интенсивность сигнала определяемого вещества (площадь пика) для испытуемого раствора без стандартной добавки; $S_{\text{std.+x}}$ – интенсивность сигнала определяемого вещества (площадь пика) для испытуемого раствора со стандартной добавкой.

Методика определения содержания гераниола в зубной пасте, содержащей эфирное масло герани методом стандартных добавок

Хроматографировали 1 мкл растворителя (спирт этиловый) (рис. 1).

Раствор стандартного образца гераниола. Около 0,17 г (точная навеска) стандартного образца гераниола («Sigma-Aldrich», кат. № 48798) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 10 мл 95%-го этилового спирта, доводили объем раствора 95%-м этиловым спиртом до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным (рис. 2).

Раствор эфирного масла герани, стандартизованного по гераниолу. В мерную колбу с притертой пробкой вместимостью 25 мл помещали 10 мл 95%-го этилового спирта, отвешивали навеску 0,16 г (точная навеска) эфирного масла герани, полученного от компании-производителя «SPLAT», помещали в ультразвуковую баню на 5–10 мин, а затем доводили объем раствора 95%-м этиловым спиртом до метки (рис. 3).

Испытуемый раствор без стандартной добавки. Около 20 г (точная навеска) зубной пасты «SPLAT (СПЛАТ) Medical Herbs/Лечебные травы» помещали в плоскодонную колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл, добавляли 25 мл 95%-го этилового спирта и проводили экстракцию на ультразвуковой бане в течение 45 мин. Полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр, после чего фильтрат помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили объем фильтрата растворителем до метки. (рис. 4).

Раствор сравнения № 1 представляет собой испытуемый раствор со стандартной добавкой гераниола в составе эфирного масла герани объемом 100 мкл. Около 20 г (точная навеска) зубной пасты «SPLAT (СПЛАТ) Medical Herbs/Лечебные травы» помещали в плоскодонную колбу с притертой пробкой вместимостью 50 мл, добавляли 100 мкл¹ эфирного масла герани, перемешивали шпателем до получения однородной

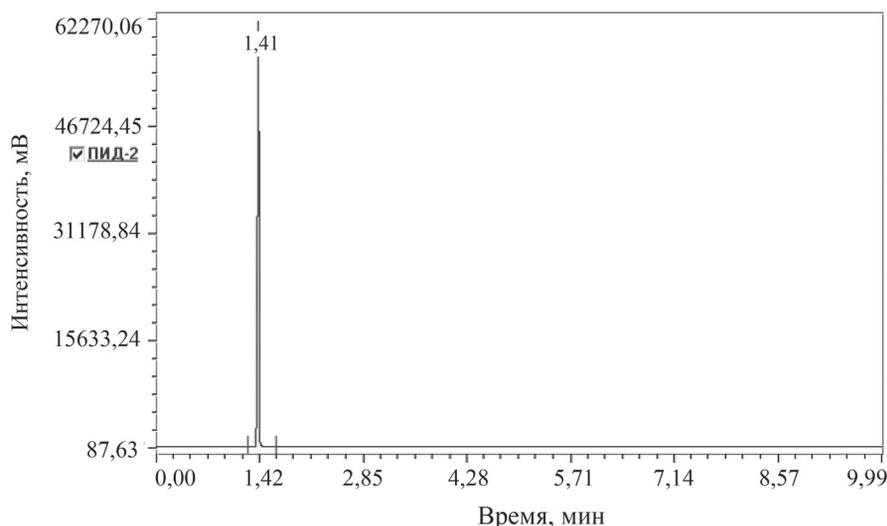


Рис. 1. Хроматограмма растворителя (95%-й этиловый спирт)

¹ 100 мкл эфирного масла герани составляет 0,1650 г.

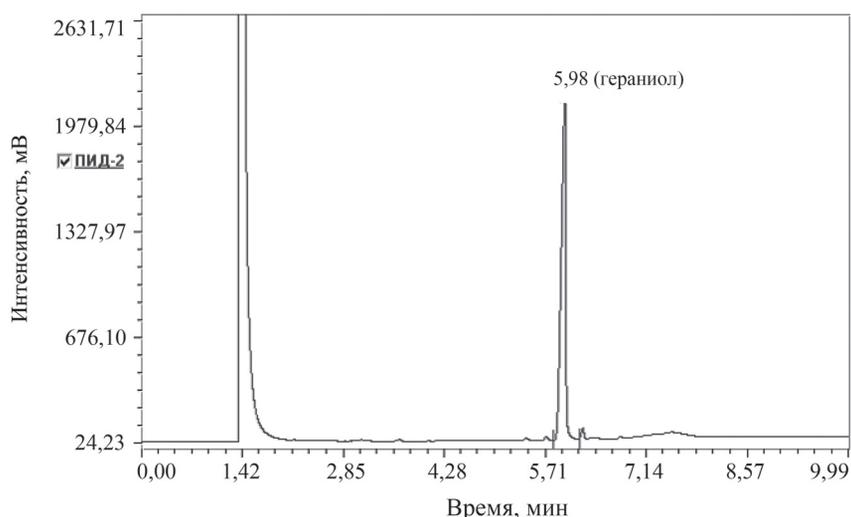


Рис. 2. Хроматограмма раствора стандартного образца гераниола

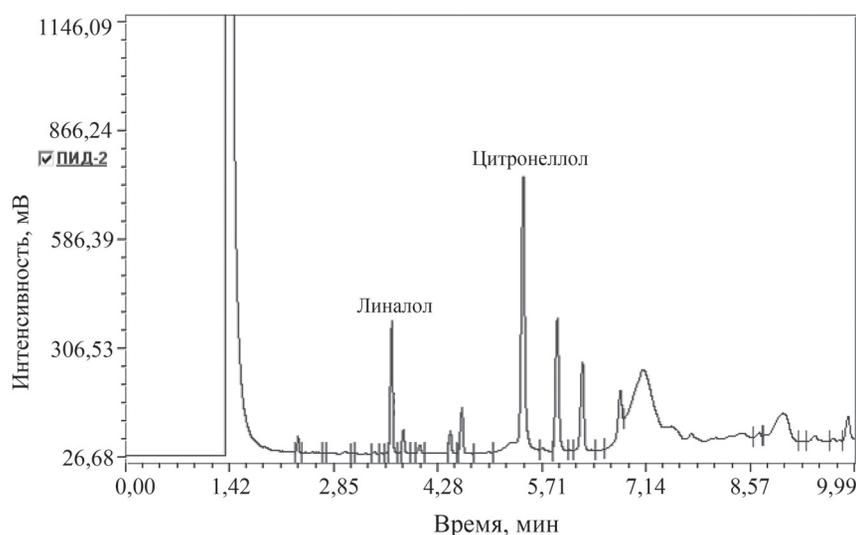


Рис. 3. Хроматограмма спиртового раствора эфирного масла герани, стандартизованного по гераниолу

массы, добавляли 25 мл 95%-го этилового спирта и проводили экстракцию на ультразвуковой бане в течение 45 мин. Полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр, после чего фильтрат помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили объем фильтрата растворителем до метки (рис. 5).

Раствор сравнения № 2 представляет собой испытуемый раствор со стандартной добавкой гераниола в составе ЭМ герани объемом 200 мкл (см. аналогичную методику приготовления раствора № 1 с учетом добавки гераниола в составе ЭМ герани объемом 200 мкл (рис. 6).

Раствор сравнения № 3 представляет собой испытуемый раствор № 3 со стандартной добавкой гераниола в составе ЭМ герани объемом

300 мкл (см. аналогичную методику приготовления раствора № 1 с учетом добавки гераниола в составе ЭМ герани объемом 300 мкл (рис. 7).

Раствор сравнения № 4 представляет собой испытуемый раствор № 4 со стандартной добавкой гераниола в составе эфирного масла герани объемом 400 мкл (см. аналогичную методику приготовления раствора № 1 с учетом добавки гераниола в составе эфирного масла герани объемом 400 мкл (рис. 8).

Методика проведения анализа

Последовательно хроматографировали 1 мкл растворителя (спирт этиловый), 1 мкл раствора стандартного образца гераниола и 1 мкл раствора эфирного масла герани, стандартизованного по

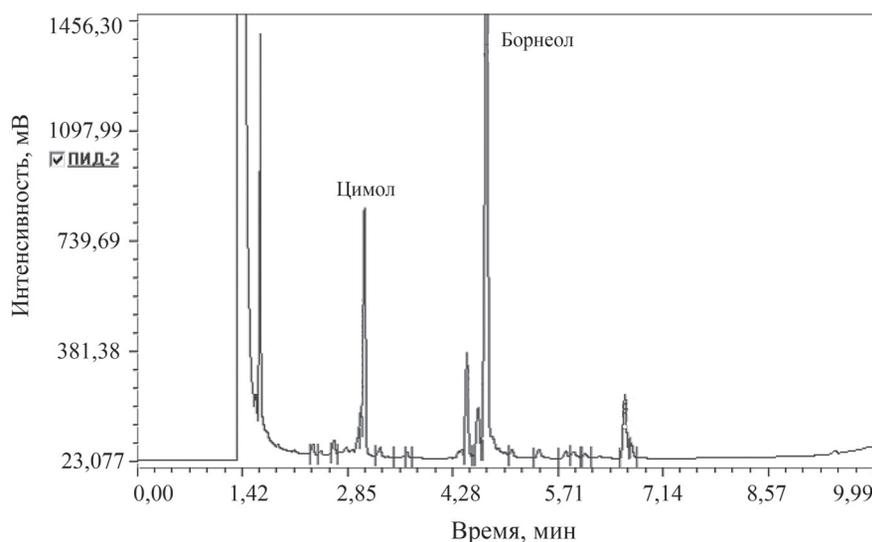


Рис. 4. Хроматограмма испытуемого раствора без стандартной добавки (извлечения из испытуемого образца зубной пасты)

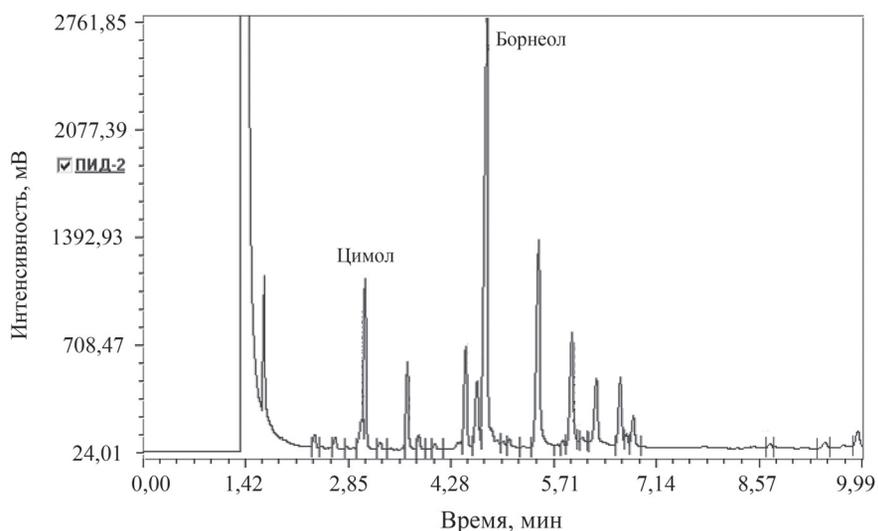


Рис. 5. Хроматограмма раствора сравнения № 1 (20,77 мг гераниола в 100 мкл эфирного масла герани, стандартизованного по гераниолу)

гераниолу. Равные объемы (около 20 г (точная навеска)) зубной пасты SPLAT «Лечебные травы» помещали не менее, чем в пять плоскодонных колб вместимостью 50 мл. Во все колбы, кроме одной, вносили пропорционально увеличивающиеся объемы эфирного масла герани (100, 200, 300 и 400 мкл) с известной концентрацией гераниола (стандартной добавки), перемешивали шпателем до получения однородной массы, добавляли 25 мл 95%-го этилового спирта и проводили экстракцию на ультразвуковой бане в течение 45 мин. Полученные растворы фильтровали через бумажный фильтр, после чего фильтраты помещали в мерные колбы вместимостью 25 мл и доводили объемы фильтратов растворителем до метки. После чего последовательно хроматогра-

фировали аликвоты (1 мкл) полученных испытуемых растворов без стандартной добавки и растворы сравнения № 1–4.

Содержание гераниола в испытуемом растворе без стандартной добавки (в извлечении из зубной пасты SPLAT «Лечебные травы» серии 04/10/19) при проведении ГХ-анализа на ПИД составило $4,759 \pm 0,0672$ мг/100 г (0,005%).

Результаты

Результаты валидации методики количественного определения гераниола по некоторым характеристикам

Специфичность. Специфичность методики доказывается с помощью получения хроматограммы

растворителя (спирт этиловый), хроматограммы стандартного образца гераниола и хроматограммы испытуемого образца (согласно рис. 1, 2, 4).

Методика специфична в отношении гераниола, так как на хроматограмме растворителя (спирта этилового) отсутствуют пики, по времени удерживания совпадающие с гераниолом, а присутствие сопутствующих веществ не влияет непредусмотренным образом на пик гераниола.

Прецизионность. Этот показатель оценивался в двух вариантах.

Повторяемость (внутренняя прецизионность, сходимость). Оценку и расчет результатов проводили путем вычисления среднего значения, стандартного отклонения, стандартного от-

клонения от среднего значения и доверительного интервала, приведенных в табл. 1, 2.

Внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность. Оценку и расчет результатов проводили в условиях работы одной лаборатории (разные дни, разные исполнители, разное оборудование). Результаты расчетов приведены в табл. 3, 4.

Для оценки промежуточной прецизионности использовали данные сходимости вместе с набором данных, полученных при выполнении методики в другой день в одной и той же лаборатории.

Прецизионность методики подтверждена путем анализа 10 образцов одной серии 04/10/19 зубной пасты SPLAT «Лечебные травы». Величина отно-

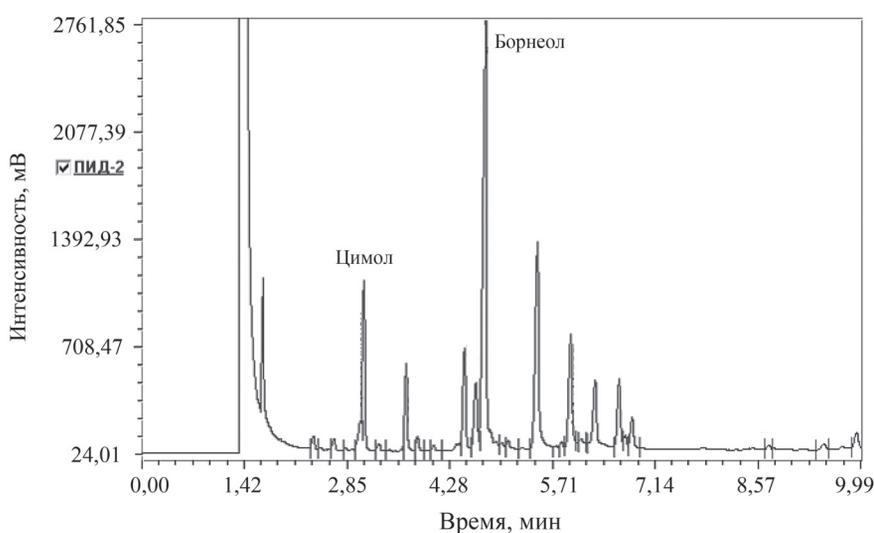


Рис. 6. Хроматограмма раствора сравнения № 2 (43,31 мг гераниола в 200 мкл эфирного масла герани, стандартизованного по гераниолу)

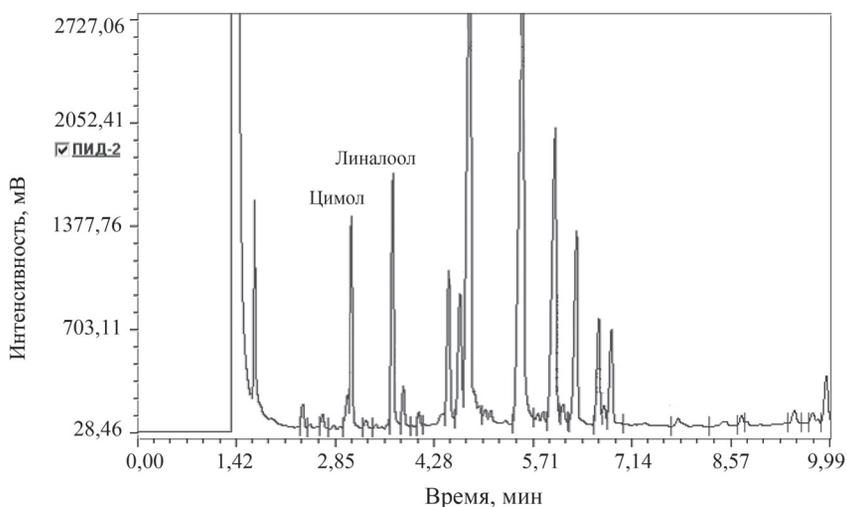


Рис. 7. Хроматограмма раствора сравнения № 3 (65,60 мг гераниола в 300 мкл эфирного масла герани, стандартизованного по гераниолу)

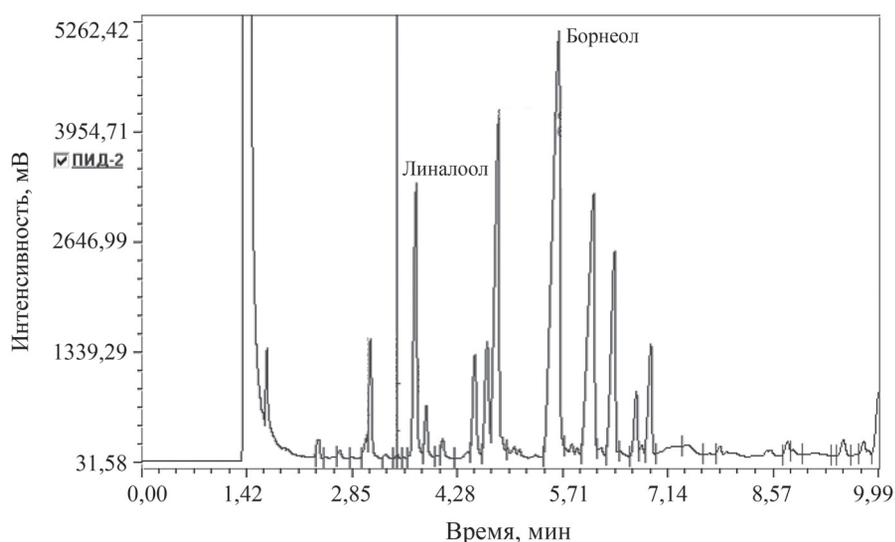


Рис. 8. Хроматограмма раствора сравнения № 4 (87,70 мг гераниола в 400 мкл эфирного масла герани, стандартизованного по гераниолу)

сительного стандартного отклонения составила 1,41%, что соответствует нормам (не более 2%).

Аналитическая область методики. Согласно данным внутренней прецизионности, доверительный интервал ($p = 95\%$) составил $4,759 \pm 0,0672$ мг. Согласно данным внутрилабораторной (промежуточной) прецизионности, доверительный интервал ($p = 95\%$) составил в 1-й день $4,759 \pm 0,0672$ мг, а во 2-й день – $4,80 \pm 0,0657$ мг. Полученные результаты показывают, что ошибки единичных определений находятся в пределах аналитической области методики.

Таблица 1

Результаты десяти определений содержания гераниола в извлечении из зубной пасты «SPLAT (СПЛАТ) Medical Herbs / Лечебные травы»

Номер анализа	Содержание гераниола в зубной пасте «SPLAT (СПЛАТ) Medical Herbs / Лечебные травы», мг/100 г пасты
1	4,81
2	4,72
3	4,74
4	4,75
5	4,63
6	4,60
7	4,85
8	4,91
9	4,80
10	4,78

Правильность. Результаты анализа правильности приведены в табл. 5 и рис. 5–8.

Валидируемую методику можно считать правильной, поскольку содержание гераниола в извлечении из зубной пасты «SPLAT (СПЛАТ) Medical Herbs / Лечебные травы» серии 04/10/19 (4,81 мг) лежит внутри доверительного интервала соответствующих средних значений $4,759 \pm 0,0672$ мг / 100 г, полученных экспериментально методом стандартных добавок, а относительные ошибки измерений не являются систематическими, а носят случайный характер.

Линейность. Результаты статистической обработки данных линейности приведены в табл. 6 и на рис. 9. Линейность методики подтверждается в диапазоне концентраций от 80 до 120% гераниола в извлечении из исследуемой зубной пасты путем построения калибровочной кривой (коэффициент корреляции $r = 0,9999$ отвечает линейной зависимости).

Устойчивость. Оценку пригодности хроматографической системы проводили согласно обновленной ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография» ГФ XIV издания. Пригодность метода достигается при эффективности хроматографической колонки, рассчитанной по пику гераниола на хроматограмме стандартного раствора. Метод считается пригодным, если число теоретических тарелок, рассчитанное по нижеприведенной формуле, составляет не менее 45 000.

$$N = 16 (t_R / W_b)^2 = 5,545 (t_R / W_h).$$

В случае анализа раствора стандартного образца гераниола число теоретических тарелок состав-

Т а б л и ц а 2

**Результаты статистической обработки данных внутренней
прецизионности**

Статистические характеристики	Результаты
Наибольшее значение, мг	4,91
Наименьшее значение, мг	4,60
Среднее значение, мг	4,759
Стандартное отклонение (S)	0,0941
Стандартное отклонение среднего результата (S_{σ})	0,0298
Доверительный интервал ($p = 95\%$)	$4,759 \pm 0,0672$
Относительное стандартное отклонение среднего результата ($S_{\sigma, \%}$) (коэффициент вариации)	1,41%

Т а б л и ц а 3

**Определение содержания гераниола в извлечении из зубной пасты «SPLAT (СПЛАТ) Medical Herbs /
Лечебные травы» в разные дни**

Номер анализа	Содержание гераниола в зубной пасте «SPLAT (СПЛАТ) Medical Herbs / Лечебные травы», мг/100 г пасты	
	1-й день	2-й день
1	4,72	4,92
2	4,74	4,89
3	4,75	4,80
4	4,63	4,78
5	4,60	4,75
6	4,85	4,64
7	4,91	4,93
8	4,80	4,81
9	4,78	4,76
10	4,81	4,72

ляет более 55 000, что свидетельствует о пригодности хроматографической системы для количественного определения гераниола в зубной пасте.

Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику гераниола, более 55 000 теоретических тарелок;

фактор асимметрии (A_s) не превышает 1,5;

относительное стандартное отклонение (RSD) 1,41%.

время удерживания гераниола 5,98 мин.

Оценка пригодности хроматографической системы подтвердила надлежащее функционирование этой системы, что обеспечивает выполнение предъявляемых к ней требований (табл. 7).

Обсуждение результатов

Результаты валидации методики количественного определения гераниола в профилактической зубной пасте «SPLAT (СПЛАТ) Medical Herbs / Лечебные травы», содержащей ЭМ герани, по показателю «Массовая доля характерного компонента» может служить примером стандартизации и основой для разработки аналогичных методик контроля качества профилактических

Т а б л и ц а 4

Результаты статистической обработки данных внутрилабораторной прецизионности

Статистические характеристики	Результаты	
	1-й день	2-й день
Наименьшее значение	4,60	4,64
Наибольшее значение	4,91	4,93
Среднее значение	4,759	4,80
Стандартное отклонение	0,0941	0,0919
Стандартное отклонение среднего результата	0,0298	0,0291
Доверительный интервал	4,759 ± 0,0672	4,80 ± 0,0657
Относительное стандартное отклонение среднего результата	1,41%	1,37%
$F(5\%; 9;9) = 1,023$	контрольное значение: 3,14	
$t(5\%;10) = 0,30$	контрольное значение: 2,26	

Т а б л и ц а 5

Результаты статистической обработки данных правильности

Взято в образце, мг	Добавлено масла в пересчете на гераниол, мг	Должно быть, мг	Найдено, мг	Ошибка	
				абсолютная, мг	относительная, %
4,81	20,77	25,58	25,13	-0,45	-1,76
4,81	43,31	48,12	50,06	+1,94	+4,03
4,81	65,60	70,41	68,17	-2,24	-3,18
4,81	87,70	92,51	94,08	+1,57	+1,70

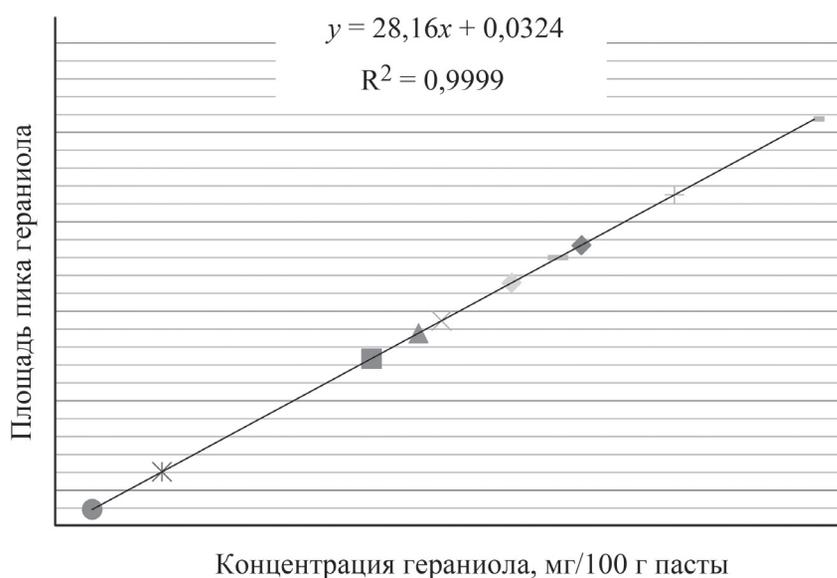


Рис. 9. Линейная зависимость содержания гераниола от площадей его пиков на хроматограмме

Т а б л и ц а 6

Результаты статистической обработки данных линейности

Статистические характеристики	Результаты
Наклон (a) (тангенс угла наклона)	28,16
Отрезок на оси ординат (b)	0,0324
Доверительный интервал значений	$4,759 \pm 0,0672$ мг/100 г пасты

Т а б л и ц а 7

Критерии приемлемости валидируемой методики

Параметр валидации	Критерии приемлемости
Специфичность	степень разделения пика гераниола на хроматограмме испытуемого раствора более 1,5
Пригодность	эффективность колонки выше 50 000 тт.
Сходимость	ошибка среднего единичного определения не превышает 2%
Внутрилабораторная прецизионность	ошибка среднего единичного определения при сравнении двух повторностей не превышает 1,41%
Линейность	подтверждается в диапазоне концентраций от 80 до 120%
Правильность	относительная ошибка измерений в опытах с добавками не превышает 5%

зубных паст, в состав которых входят эфирные масла. Эта процедура позволяет избежать появления ошибок в аналитической нормативной документации, а также препятствий для производителей и контролирующих органов при проведении лабораторного контроля и оценки качества выпускаемой продукции. Улучшение процесса стандартизации профилактических зубных паст, содержащих эфирные масла, возможно за счет введения нового показателя качества «Массовая доля характерного компонента» и совершенствование ГХ-методики определения эфирных масел. Показатель «Массовая доля характерного компонента» аналогичен показателю «массовая доля фторида», для внедрения которого в межгосударственный стандарт ГОСТ 7983-99 в России потребовалось около 46 лет. В условиях растущего спроса и ассортимента СГПР, содержащих эффективные природные антисептики в виде

эфирных масел, внедрение показателя «Массовая доля характерного компонента» с соответствующими методиками количественного определения характерного вещества (приоритетного вещества-маркера) в основные нормативные документы (ТР ТС 009/2011 и стандарты на конкретный вид продукции, например ГОСТ 7983-99), является актуальной задачей в области стандартизации, сертификации и технического регулирования парфюмерно-косметической продукции.

Работа выполнена при частичной поддержке программы «Проект повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Конфликта интересов нет.

Дополнительных материалов нет.

Дополнительной информации нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prevention is better than treatment // Bull. World Heal. Organ. 2015. Vol. 93. P. 594.
2. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе кариес зубов. Утверждены

постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» от 30.09.2014. Актуализированы 02.08.2018.

3. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе гингивит. Утверждены постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» от 30.09.2014. Актуализированы 02.08.2018.
4. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. Утверждены решением Совета ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» 23.04.2013 с изменениями и дополнениями на основании постановления № 15 Совета ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» от 30.09.2014. Актуализированы 02.08.2018.
5. Araujo M.W.B., Charles C.A., Weinstein R.B., McGuire J.A., Parikh-Das A.M., Zhang Q. Du, J., Berlin J.A., Gunsolley J.C. // J. Am. Dent. Assoc. 2015. Т. 146. N 8. P. 610.
6. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС-009/2011). Действует. Дата введения 01.07.2012.
7. ГОСТ 7983-99 «Пасты зубные. Общие технические условия». Действует. Дата введения 01.01.2001.
8. Сженова Т.М., Нестерова О.В., Филиппова А.А., Матюшин А.А. // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2015. Т. 7/ № 2. С. 24.
9. Филиппова А.А., Сженова Т.М., Головина Н.В., Гарнова Н.Ю., Боков Д.О. // Вестн. моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2020. Т. 61. № 3. С. 249 (DOI: 10.3103/S0027131420030037).
10. ГОСТ ISO 11024-1-2014 «Масла эфирные. Общее руководство по хроматографическим профилям. Ч. 1. Подготовка хроматографических профилей для представления в стандартах». Действует. Дата введения: 01.01.2016.
11. Сженова Т.М., Нестерова О.В., Матюшин А.А., Филиппова А.А. // Естественные и технические науки. 2015. Т. 88, № 10. С. 212.

Поступила в редакцию 11.01.2021

Получена после доработки 14.01.2021

Принята к публикации 20.01.2021

GERANIOL DETERMINATION IN DENTAL HYDROGEL SAMPLES CONTAINING *PELARGONIUM GRAVEOLENS* ESSENTIAL OIL BY GC

A.A. Filippova¹, T.M. Szhénova¹, D.O. Bokov^{1,2*}, N.V. Golovina¹, N.Yu. Garnova¹, D.A. Dobrokhotov¹

(¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ²Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; *e-mail: bokov_d_o@staff.sechenov.ru)

Geraniol is one of the main biologically active substances-markers of *Pelargonium graveolens* essential oil, which has antibacterial, antifungal, antiseptic, anti-inflammatory, antioxidant, astringent properties. A method for quantitative determination of geraniol was developed and successfully tested using dental hydrogel (toothpaste) containing *Pelargonium graveolens* essential oil as a sample by gas chromatography with flame ionization detection. The developed method can be successfully used to determine the content of geraniol and serve as the basis for the development of similar methods for quality control of products, which include geranium essential oil.

Key words: essential oil, dental hydrogel, *Pelargonium graveolens*, geraniol, gas chromatography, flame ionization detector, State Pharmacopoeia.

Сведения об авторах: Филиппова Алла Анатольевна – доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, доцент, канд. хим. наук (filippova.alla1988@yandex.ru); Сженова Татьяна Михайловна – менеджер АО «Нижфарм», канд. фарм. наук (szhenova@yandex.ru); Боков Дмитрий Олегович – доцент кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина, канд. фарм. наук (bokov_d_o@staff.sechenov.ru); Головина Наталья Владимировна – доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, доцент, канд. фарм. наук (golovina.nataliya@yandex.ru); Гарнова Наталья Юрьевна – доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, канд. пед. наук (garnova2017@yandex.ru); Доброхотов Денис Анатольевич – доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, канд. фарм. наук (dennicas@mail.ru).