

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

FARMATSEVTIKA JURNALI

Jurnalga 1992 yilda asos solingan

Yilda 6 marta chiqadi

PARMACEUTICAL JOURNAL

Founded in 1992

Published 6 times a year

Nº 6. 2023

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1992 г.

Выходит 6 раз в год

РАЗРАБОТКА РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИТОПЛЁНОК НА ОСНОВЕ ХЛОРОФИЛЛИПТА

Туреева Галия Матназаровна¹, Кодирова Хосият Шавкатжон қизи²

^{1,2}Ташкентский фармацевтический институт

*e-mail:galiya_tureeva@mail.ru

Приведены результаты исследований по оптимизации технологии стоматологических фитоплёнок, содержащих хлорофиллипта и хлоргексидин биглюконат. Для этого были изучены различные технологические варианты получения плёночной массы и, основываясь на результатах определения физико-механических характеристик полученных фитоплёнок, был выбран оптимальный технологический вариант. Приведены результаты количественного определения действующих веществ и кинетики высвобождения их из фитоплёнок, а также результаты по изучению стабильности характеристик фитоплёнок в процессе хранения.

Ключевые слова: хлорофиллипта масляный раствор, хлоргексидина биглюконат, стоматологические фитоплёнки, полимер, пластификатор, технологический вариант, гомогенизация, скорость высвобождения, стабильность

Введение. Расширение ассортимента отечественных лекарственных средств, предназначенных для применения в стоматологической практике, является актуальным вопросом для нашей республики. Как показали результаты анализа фармацевтического рынка стоматологических препаратов, зарегистрированных в Республике Узбекистан, в настоящее время практически отсутствует производство отечественных лекарственных средств этой группы [1]. Учитывая выше сказанное проведение исследовательских работ, направленных на разработку отечественных лекарственных средств для стоматологической практике являются актуальными.

В числе лекарственных препаратов, применяемых для лечения различных заболеваний ротовой полости, особенно, инфекционной природы, широко используются хлорофиллипта (в виде спиртового и масляного раствора), а также хлоргексидин биглюконат.

В связи с этим, ранее проведенными исследованиями был разработан оптимальный состав стоматологических фитоплёнок, включающих в качестве активных компонентов хлорофиллипта в виде масляного раствора и хлоргексидин биглюконат [2]. При этом были изучены различные плёнкообразу-

ющие полимеры и по результатам исследований были выбраны оптимальный полимер - Na-КМЦ, пластификатор глицерин, а также была обоснована их необходимая концентрация в плёночной массе.

Цель исследования. Целью данного исследования явилась разработка оптимального технологического варианта получения лекарственных фитопленок с хлорофиллиптом и хлоргексидана биглюконатом, определение их количественного содержания, изучение кинетики высвобождения их из лекарственной формы а также изучение стабильности показателей разработанных фитоплёнок.

Материалы и методы исследования.

Объектом исследования явилась плёночная масса для формирования фитоплёнок следующего состава:

Хлорофиллипта масляный раствор	2,0 г
Хлоргексидин биглюконата	0,0075 г
Na-КМЦ	2,0 г
Глицерина	2,0 г
Воды очищенной	до 100 г

При разработке технологии фитоплёнок были использованы лекарственные вещества, отвечающие требованиям следующей НД: хлорофиллипта масляный раствор (ФСП 42-8556-07), хлоргексидин биглюконат (ФСП 42Уз-22477731-4243-2020).

Для исследований были использованы вспомогательные вещества: образцы натрий-карбоксиметил-целлюлозы (Na-КМЦ), отвечающие требованиям ОСТ-6-55-39-90 и [European Pharma-copoeia 3rd Edition -1997. Р.1146.] и глицерин (ФСП42 Уз-29399767-2020).

Для получения плёночных масс был использован общеизвестный растворный метод [3,4]. Из приготовленных плёночных масс формировали плёнки методом полива на специальные подложки с последующим высушиванием при температуре 25-30°C до оптимальной остаточной влажности.

Оценку качества полученных фитоплёнок проводили по методикам, приведенным в нормативной документации и литературных источниках [3-6,10]. В процессе исследования были оценены следующие показатели плёнок: внешний вид, средняя масса, время растворения, остаточная влажность, величина pH водного раствора, способность отставать от поверхности подложки.

Количественное определение действующих веществ фитоплёнок проводили по разработанной нами методике спектрофотометрическим методом (спектрофотометр (UV-1800 Series). При этом анализ хлоргексидина биглюконата проводили при длине волны 253 нм, а хлорофиллита при 278 нм, соответственно.

Стабильность качественных показателей полученных фитоплёнок, которые были упакованы в целлофановые пакетики, изучали в естественных условиях хранения.

Кинетику высвобождения активных компонентов фитоплёнок оценивали по общеизвестным методикам, основанных на диффузии действующих веществ из фитоплёнок в диализную среду, описанным в литературе [7-9].

Экспериментальная часть

С целью установления оптимального способа введения лекарственных веществ были изучены различные варианты технологии плёночных масс. При этом было изучено влияние способа и порядка введения лекарственных веществ в плёночную массу, а также остаточной влажности на физико-механические показатели сформированных фитоплёнок. В экспериментах были изучены следующие варианты получения плёночных масс.

1-вариант технологии плёночной массы. Основные этапы этого варианта технологии заключались в следующем: полимер -Na-КМЦ оставляли для набухания на 30-40 минут в воде, рассчитанной по прописи. К набухшему полимеру, добавляли хлорофиллит и хлоргексидин биглюконат (в виде 0,05%) перемешивали и затем вводили пластифи-

катор глицерин. Полученную массу подвергали гомогенизации с помощью мешалки магнитной ММ ЗМ в течение 30 мин. Процесс гомогенизации проводили с осторожностью во избежания попадания в массу пузырьков воздуха. Полученную гомогенную плёночную массу методом полива наносили на стеклянные подложки по 10 г, с последующим высушиванием при температуре 25-30 °C. Высушенные пленки отделяли от подложек и упаковывали в термосвариваемые полиэтиленовые пакеты.

2-вариант технологии плёночной массы. В 1/2 части воды указанной в прописи, оставляли полимер для набухания на 30-40 мин. К набухшему полимеру добавляли хлорофиллит тщательно перемешивали и добавляли раствор хлоргексидина биглюконата, глицерин, доводили массу до 100 г водой и смесь гомогенизировали с помощью мешалки магнитной ММ ЗМ. Далее процесс аналогичен 1 варианту.

3-вариант технологии плёночной массы. В части воды (1/3 части), приведенной в прописи растворяли полимер после предварительного набухания в течение 30-40 минут. К полученному раствору полимера по частям, при постоянном перемешивании добавляли хлорофиллит. Процесс гомогенизации осуществляли с помощью мешалки магнитной ММ ЗМ в течение 10 мин. К полученной смеси добавляли хлоргексидин, глицерин и оставшееся количество воды. Процесс гомогенизации полученной смеси продолжали ещё 20 мин. Далее процесс проводили аналогично 1 варианту.

Выбор оптимального варианта технологии проводили на основании результатов изучения физико-механических свойств фитоплёнок, полученных по указанным выше вариантам технологии.

Результаты и их обсуждение.

Результаты исследований физико-механических свойств плёнок, полученных по различным технологическим вариантам приведены в таблице 1.

Результаты оценки внешнего вида сформированных фитоплёнок показали, что 1- и 2 технологические варианты не обеспечивают получение качественных фитоплёнок по внешнему виду: отмечалось не однородность поверхности плёнок по окраске. Оптимальным по внешнему виду оказался 3-й вариант технологии, который обеспечивал получение фитоплёнок с однородной поверхностью. Это может быть объяснено тем, что более концентрированный раствор полимера лучше заэмульгировал масляный раствор хлорофиллита, что обеспечило однородность поверхности фитоплёнок. По показателям времени растворения, pH и средней массы существенных различий в свойствах по-

Результаты изучения показателей фитоплёнок, содержащих хлорофиллпт и хлоргексидин биглюконат, полученных по различным вариантам технологии

Варианты	Изученные показатели				
	Внешний вид	Способность отставать от подложки	Средняя масса, г	Время растворения, мин	Величина pH
1	Плёнки светло-зелёного цвета, эластичные, но поверхность не однородная	Легко отставали от подложки	0,372±0,04	19,5	6,8
2	Плёнки светло-зелёного цвета, эластичные, но поверхность не однородная	Легко отставали от подложки	0,365±0,04	19	6,7
3	Плёнки светло-зелёного цвета, эластичные, поверхность плёнок однородная	Легко отставали от подложки	0,37±0,04	20	6,7

лученных плёнок не отмечалось. Схема технологического процесса получения фитоплёнок по оптимальному 3-варианту технологии приведена на рисунке 1.

С целью установления оптимальной остаточной влажности были изучены характеристики фитоплёнок с остаточной влажностью 8%; 11% и 15%. Результатами исследований установлено, что величина остаточной влажности оказывает существенное влияние, в первую очередь, на эластичность плёнки и на способность отставать от поверхности подложки. При величине остаточной влажности 8% отмечались трудности при извлечении плёнки с поверхности подложки, а также ломкость плёнок по краям. При остаточной влажности 15% плёнки с трудом отделялись от поверхности подложки, ввиду чрезмерного содержания влаги. Удовлетворительные результаты отмечены у фитоплёнок с остаточной влажностью 11%. В то же время установлено, что заметного влияния на время растворения и величину pH водного раствора плёнок остаточная

влажность не оказывает.

В дальнейшем был проведен количественный анализ содержания хлоргексидина биглюконата в фитоплёнках (при длине волны 253 нм) и хлорофиллпта (при длине волны 278 нм). Результаты количественного определения хлорофиллпта и хлоргексидина в фитоплёнках приведены в таблице 2.

Содержание хлорофиллпта в 1 фитоплёнке должно быть в пределах 0,00335 - 0,00373г, а хлоргексидина биглюконата 0,00049 - 0,000568г, соответственно.

Была также изучена кинетика высвобождения активных компонентов из разработанных фитоплёнок по известным методикам [7-9]. Для определения кинетики высвобождения образец фитоплёнки помещали в ячейку с диализной средой. Диализной средой служила вода очищенная, объёмом 50 мл при температуре 37°C. Скорость высвобождения действующих веществ из фитоплёнок оценивали по содержанию хлорофиллпта и хлоргексидина биглюконата, перешедших в диализат через 30, 60,

Результаты количественного определения хлоргексидина биглюконата и хлорофиллпта в фитоплёнках, n=5

№	Содержание хлоргексидина биглюконата в фитоплёнке, г	Метрологическая характеристика	
1	0,00054	Xcp= 0,000534;	t (Pf) = 2,78;
2	0,00053	S2 = 7,5 ⁻¹¹ ;	ΔX = 0,00007611;
3	0,00054	S = 0,00002738;	ΔXcp= 0,00003404;
4	0,00053	SX = 0,00001224;	E=13,5%;
5	0,00053	P = 95%;	Ē=6,07%

№	Содержание хлорофиллпта в фитоплёнке, г	Метрологическая характеристика	
1	0,00347	Xcp= 0,003546;	t (Pf) = 2,78;
2	0,00354	S2 = 2,45 ⁻⁸ ;	ΔX = 0,000417;
3	0,00364	S = 0,00015;	ΔXcp= 0,00019;
4	0,00347	SX = 0,00007;	E=11,7%;
5	0,00361	P = 95%;	Ē=5,49%

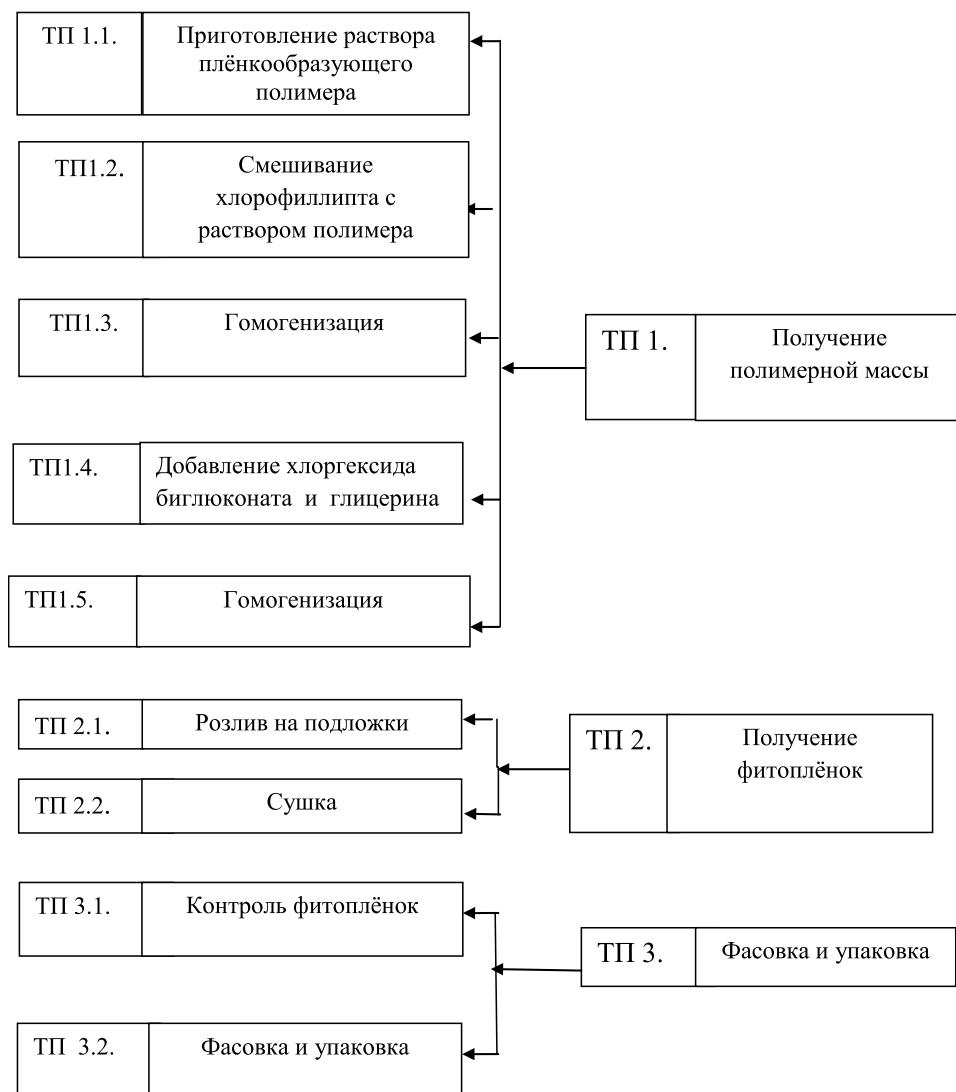


Рис.1. Схема технологического процесса получения фитоплёнок по оптимальному 3-варианту технологии

80, 120, 150, 180 мин, соответственно. Пробы диализата отбирали в объёме 5 мл при определении хлоргексидина и 1 мл при определении хлорофиллипта. Количество выделившегося в среду лекарственного вещества регистрировали спектро-

фотометрическим методом при длине волны, соответствующей максимуму поглощения действующих веществ в УФ спектре. Полученные результаты приведены в таблице 3.

Результатами исследований установлено, что

Таблица 3

Кинетика высвобождения хлоргексидина биглюконата и хлорофиллипта из фитоплёнок

Время экспозиции, мин	Количество действующих веществ, высвободившихся в диализную среду, мг	
	Хлорофиллипт	Хлоргексидин биглюконат
30	1,40	0,18
60	2,13	0,29
90	2,70	0,35
120	2,95	0,38
150	3,04	0,25
180	2,70	0,24

максимальное высвобождение хлорофиллита из фитоплёнок отмечено через 150 минут, а хлоргексидина биглюконата через 120 мин, соответственно.

Приготовленные фитоплёнки были упакованы в целлофановые пакетики и оставлены для хранения в естественных условиях. Периодически через

каждые 6 месяцев в течение 18 месяцев (срок наблюдения) контролировали основные показатели фитоплёнок. Результаты изучения стабильности качественных показателей фитоплёнок в условиях естественного хранения (срок наблюдения) приведены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты изучения стабильности показателей фитоплёнок, содержащих хлорофиллит и хлоргексидина биглюконат в процессе хранения

Изученные показатели	Исходные пока- затели	Сроки хранения, месяцы		
		6	12	18
Внешний вид	Плёнки эластичные, светло-зелёного цвета	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Средняя масса, г	0,37	0,36	0,358	0,355
Время растворения, мин	18	20	22,5	23
Величина pH	6,7	6,75	6,66	6,69
Подлинность:				
1. Реакция на хлорофилл в составе хлорофиллита; 2. Реакция на глюконовую кислоту в составе хлоргексидина биглюконата	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Количественное со- держание, мг	Хлорофиллит	3,546	3,540	3,542
	Хлоргексидин биглюконат	0,534	0,532	0,534

Выходы. Изучены 3 технологических варианта получения фитоплёнок, содержащих хлорофиллит масляный раствор и хлоргексидина биглюконат. По результатам изучения их физико-механических свойств был выбран оптимальный вариант технологии получения плёночной массы. Экспериментально установлены оптимальные границы остаточной влажности фитоплёнок. Спектрофотометрическим методом определено количественное содержание активных компонентов разработанных фитоплёнок и изучена кинетика высвобождения их из фитоплёнок. Изучена стабильность показателей фитоплёнок в процессе хранения.

Список литературы

- Гаипова Н.Н., Кариева Ё.С. Тенденции развития фармацевтического рынка стоматологических препаратов Республики Узбекистан// Фармацевтический журн.-2018.-№3.-С.22-26.
- Туреева Г.М., Ишонкулова Н.Ф Разработка оптимального состава стоматологических фитоплёнок на основе хлорофиллита и хлоргексидина// Фармация, имму-нитет и вакцина. Нучн-практ.журнал.- 2022.- №1.-С.37-44
- Лосенкова С.О., Крикова А.В. Лекарственные плёнки//Учебно-методическое пособие., Смоленск, 2007.-46с.

4. Кищенко В.М. Разработка состава, технологическое исследование и стандартизация лекарственной формы-плёнки с природными компонентами. Автореф. канд дисс., Пермь.- 2021-23с.

5. Государственная Фармакопея РФ. – 14 изд., М.: 2018., ОФС.1.4.1.0035.18. - Плёнки 3262с. Электронный ресурс: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>

6. Узбекистон Республикаси Давлат фармакопеяси, 2021, 1-нашр, жилд 1, қисм 1.-12146.

7. Кулиш Е.И., Шуршина А.С., Колесов С.В. Транспортные характеристики полимерных систем на основе хитозана и лекарственных веществ. Вестник Башкирского университета.- 2014.-Т.19.- №1.-С 34-39,

8. Шуршина А.С. Сорбционные и транспортные свойства плёнок на основе хитозана. Автореф. канд.дисс., 2014.-156с

9. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Лекарственная пленка пролонгированного действия, способ изготовления и способ ее применения. Патент (RU) A61K 9/00(2006.01), 2012.03.20.Заявка:2010127029/15, 2010.07.01

10. Алексеева И.В., Соловьева К.Л., Веселкова Т.А. Разработка состава, технологии и оценка качества фитопленок на основе сухих растительных экстрактов// Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №. 5. – С. 355-356.

ХЛОРОФИЛЛИПТ АСОСИДА ФИТОПАРДАЛАРНИ МЎҖТАДИЛ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ ВА УЛАРНИ ЎРГАНИШ

Туреева Галия Матназаровна, Кодирова Хосият Шавкатжон қизи

Ташкент фармацевтика институти

*e-mail: galya_tureeva@mail.ru

Хлорофиллипт ва хлоргексидин биглюконатни ўз ичига олган стоматологик фитопардаларни технологиясини мўътадиллаштириш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган. Бунинг учун полимер массасини олишнинг турли технологик варианatlари ўрганилди ва шаклланган фитопардаларнинг физик-механик хусусиятларини аниқлаш натижалари асосида мўътадил технологик вариант танланди. Фаол моддаларни миқдорий аниқлаш натижалари ва уларнинг фитопардалардан ажralиб чиқиш кинетикаси, шунингдек, сақлаш вақтида фитопардалар хусусиятларининг барқарорлигини ўрганиш натижалари келтирилган.

Калит сўзлар: хлорофиллипт мойли эритмаси, хлоргексидин биглюконат, стоматологик фитопардалар, полимер, пластификатор, технологик вариант, гомогенизация, ажralиб чиқиш тезлиги, барқарорлик

DEVELOPMENT OF RATIONAL TECHNOLOGY AND RESEARCH OF PHYTOFILMS BASED ON CHLOROPHYLLIPT

Tureeva Galiya Matnazarovna, Kodirova Khosiyat Shavkatjon kizi

Tashkent Pharmaceutical Institute

e-mail: galya_tureeva@mail.ru

The results of research on optimizing the technology of dental phytofilms containing chlorophyllipt and chlorhexidine bigluconate are presented. For this purpose, various technological options for obtaining the film mass were studied and, based on the results of determining the physico-mechanical characteristics of the obtained phytofilms, the optimal technological option was chosen. The results of the quantitative determination of active substances and the kinetics of their release from phytofilms, as well as the results of studying the stability of the characteristics of phytofilms during storage are presented.

Keywords: chlorophyllipt oil solution, chlorhexidine bigluconate, dental phytofilms, polymer, plasticizer, technological variant, homogenization, release rate, stability

MUNDARIJA

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENS

Farmakognoziya va botanika	Фармакогнозия и ботаника	Pharmacognosy and Botany	
Xalilova Gulnoza Abduvahabovna, Xaytmetova Saidaxon Boqijonovna, Muxitdinov Baxtiyor Ikromovich, Turayev Abbasxon Sabirxanovich	Халилова Гулноза Абдувахабовна, Хайтметова Сайдахон Бокижоновна, Мухитдинов Бахтиёр Икромович, Тураев Аббасхан Сабирханович	Khalilova Gulnoza Abduvahabovna, Khayt-metova Saidakhon Boqijonovna, Muhitdinov Bahtiyor Ikramovich, Turaev Abbaskhan Sabirxanovich	
Ganoderma applanatum bazidial zamburug'idan suvda eruvchan polisaxaridlarni ajratib olish va ularning fizik-kimyoviy xususiyatlarini o'rganish	Выделение водорастворимых полисахаридов из базидиального гриба ganoderma applanatum и изучение их физико-химических свойств	Isolation of water-soluble polysaccharides from the basidial fungus ganoderma applanatum and study of their physical and chemical properties	6
Farmatsevtik texnologiya va biotexnologiya	Фармацевтическая технология и биотехнология	Pharmaceutical technology and biotechnology	
Abdunazarova Nozima Baxtiyorovna, Karieva Yoqt Saidkarimovna, Radjapova Nozima Shavkatovna	Абдуназарова Нозима Бахтиёровна, Кариева Екут Сайдкаримовна, Раджапова Нозима Шавкатовна	Abdunazarova Nozima Bakhtiyorovna, Karieva Ekut Saidkarimovna, Radjapova Nozima Shavkatovna	
Katta qoncho'p quruq ekstraktini tarkibidagi asosiy biologik faol moddalar bo'yicha standartlash	Стандартизация сухого экстракта чистотела большого по основным биологически активным веществам	Standardization of great celandine's dry extract by main biologically active substances	11
Dustmurodova Shaxlo Jumanazarovna, Maxmudjanova Komila Sultonovna	Дустмуродова Шахло Джуманазаровна, Махмуджанова Комила Султоновна	Dustmurodova Shahlo Jumanazarovna, Makhmujanova Komila Sultanovna	
"Darmonal guruhi" asosida yordamchi moddalar majmuasini olish texnologiyasi (2-xabar: "darmonal guruhi yordamchi moddalarini majmuasini tabletka texnologiyasiga tadbiq etish")	Технология получения комплекса вспомогательных веществ на основе "дармонал групп" (отчет 2: внедрение комплекса вспомогательных веществ "дармонал групп" в технологию таблетирования)	Technology for obtaining a complex of excipients based on "darmonal group" (report 2: introduction of a complex of excipients "darmonal group" in tablet technology)	16
Tureyeva Galiya Matnazarovna, Kodirova Xosiyat Shavkatjon qizi Xlorofillipt asosida fitopardalarni mo'tadil texnologiyasini ishlab chiqish va ularni o'rganish	Туреева Галия Матназаровна, Кодирова Хосият Шавкатжон қизи Разработка рациональной технологии и исследование фитопленок на основе хлорофиллипта	Tureeva Galiya Matnazarovna, Kodirova Khosiyat Shavkatjon kizi Development of rational technology and research of phytofilms based on chlorophyllipt	23
Farmatsevtik va toksikologik kimyo	Фармацевтическая и токсикологическая химия	Pharmaceutical and toxicological chemistry	
Yuldashev Zakirdjan Abidovich, Nurmatova Maloxat Ismatovna Biologik suyuqliklardan ketaminni ajratib olish va yuqori samarali suyuqlik xromatografiya usulida tahlil qilish uslubini ishlab chiqish	Юлдашев Закирджан Абидович, Нурматова Малоҳат Исматовна Разработка метода выделения кетамина из биологических жидкостей и анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии	Yuldashev Zakirdjan Abidovich, Nurmatova Malokhat Ismatovna Development of a method for isolation of ketamine from biological fluids and analysis by high-performance liquid chromatography method	29
Abdullabekova Nargiza Abduvahidovna, Usmanaliyeva Zumrad Uktamovna Biologik obyektlar tarkibidagi indapamide ajratib olish usullarini qiyosiy o'rganish	Абдуллабекова Наргиза Абдувахидовна, Усманалиева Зумрад Уктамовна Сравнительное изучение методов выделения индапамида в биологических объектах	Abdullabekova Nargiza Abduvahidovna, Usmanalieva Zumrad Uktamovna Comparative study of methods for isolating indapamide in biological objects	34
Sultanova Adolat Amiboyevna Sibutraminning xromatospektrofotometrik usulda tahlilini ishlab chiqish	Султанова Адолат Аминбоевна Разработка сибутрамина хроматоспектрофотометрическим методом	Sultanova Adolat Amiboyevna Development of analysis of sibutramin by chromatospectro-photometric method	39