

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЙ ВИГОТОВЛЕННЯ МАЗІ ЕМУЛЬСІЙНОЇ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ХЕЙЛІТУ ТА АНАЛІЗ ПОЛІСАХАРИДІВ У НІЙ

Мацюк О. Д., Вишневецька Л. І.

Національний фармацевтичний університет
України

Вступ. Актуальною і наразі залишається проблема асортименту вітчизняних ефективних та безпечних лікарських засобів для використання у стоматології. Завдяки можливості поєднання різних груп біологічно активних сполук із широким спектром фармакологічної активності, фітозасоби є привабливими для профілактики та лікування різних захворювань, зокрема і хронічних. Незважаючи на значну розповсюдженість, хейліти, як патологія порожнини рота, вважаються недостатньо повно вивченими й донині, про що свідчать клініко-епідеміологічні дослідження деяких авторів, що встановили частоту їх виникнення в досить широкому інтервалі (від 6,8 до 30 %) [1-3]. Найбільш часто зустрічаються метеорологічний (44 %) та ексфолюативний хейліти (40 %), рідше хронічні тріщини губ (12 %) та екзематозний хейліт (4 %) [4, 5].

Таблиця 1. Склад емульсійної мазі з фітоекстрактом

Компонент	Вміст на 100,0 г
Фітокомплекс «Фітол»	70,0 г
Вазелін	20,0
Гліцеролу моностеарат	5,5
Полісорбат-80	3,5
Гідроксіетилцелюлоза	3,0
Натрію бензоат	1,0
Ефірна олія чайного дерева	1,0
Ефірна олія журавця рожевого	1,5

Розроблення технології мазі базувалась на результатах попередньо проведених експериментальних досліджень.

Для виготовлення емульсійної мазі використовували стандартне обладнання, необхідне у виробництві м'яких лікарських засобів.

Технологія емульсійної мазі під умовною назвою «Фітолунг» складається з таких стадій: стадії допоміжних робіт, стадії основного технологічного процесу (приготування розчину гідроксіетилцелюлози з водним екстрактом «Фітол» та натрієм бензоатом, приготування основи мазі, приготування та гомогенізація мазі), стадії фасування в контейнери, пакування у пакети та групову тару відвантаження на склад готової продукції (рис. 1).

На стадії 1 проводять відважування компонентів мазі. Для виготовлення мазі готують сировину (фітокомплекс «Фітол», вазелін, полісорбат-80, гліцеролу моностеарат, гідроксіетилцелюлоза, натрію

Мета роботи

Експериментальні дослідження з розроблення технології та визначення контрольних точок у процесі виробництва мазі емульсійної для використання при хейлітах різної етіології, а також проведення аналізу суми полісахаридів у ній.

Матеріали та методи

Об'єктами дослідження стали зразки мазі на основі екстракту «Фітол», гліцеролу моностеарату, вазеліну, полісорбату-80, гідроксіетилцелюлози, натрію бензоату [2, 3, 6, 7]. Дослідження проводили за методиками Державної фармакопеї України та Настанови з якості [6, 8].

Результати та обговорення

За результатами попередніх комплексних органолептичних, мікроскопічних, комплексних фізико-хімічних, структурно-механічних (реологічних), фармако-технологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних досліджень і текстурного аналізу, визначено кількість складових розробленої лікарської форми мазі емульсійної.

Склад мазі наведено у табл. 1.

бензоат, ефірна олія чайного дерева, ефірна олія герані, вода очищена), яку після вхідного контролю доставляють на дільницю на транспортних візках, відважують на вагах (фітокомплекс «Фітол» та воду очищену відмірюють мірником) у збірники і передають на наступні стадії.

На стадії 2 готують водного розчину. Відміряють кількість водного екстракту «Фітол» завантажують у реактор, додають попередньо відважений натрію бензоат, перемішують до повного його розчинення. Реактор прогрівують пуском в оболонку гарячої води (70 ± 5) °C, додають відважену гідроксіетилцелюлозу за допомогою мікророзпилення на поверхні води, перемішують за допомогою лопатевої мішалки протягом 30 хв при 100 об / хв. Залишають на 2 год для набухання при постійному перемішуванні, без подальшого нагрівання.

На стадії 3 проводять приготування основи мазі. У реактор, прогрітий пуском в оболонку гарячої

води (70 ± 5) °C, додають відважені гліцеролу моностеарат, вазелін і полісорбат-80, перемішують до однорідності протягом 15 хв при 70 об / хв.

На стадії 4 безпосередньо отримують мазь. У реактор-гомогенізатор із мазевою основою, отриманою на стадії 3, додають, при температурі (45 ± 5) °C, водну фазу і гомогенізують за допомогою лопатевої мішалки при 5000 об / хв до одержання однорідної суміші. Після охолодження суміші до (45 ± 5) °C додають

ефірні олії чайного дерева та журавця рожевого, перемішують за допомогою лопатевої мішалки протягом 15 хв до отримання однорідної маси. Після гомогенізації мазі і охолодження її до температури (25 ± 5) °C проводять проміжний контроль продукту, відібравши контрольні проби з різних ділянок реактора (табл. 2). Результати контролю мають відповідати вимогам проекту методів контролю якості (МКЯ).

Таблиця 2. Результати проміжного контролю нерозфасованої мазі

Показник	Допустимі норми	Результати досліджень
Опис	Густа однорідна мазеподібна маса бежевого кольору з характерним запахом ефірних олій	Відповідає
Однорідність	Має бути однорідною	Відповідає
pH	5,00-6,50	$5,07 \pm 0,04$
Колоїдна стабільність	Має бути стабільною	Відповідає
Термічна стабільність	Має бути стабільною	Відповідає

Після одержання позитивних результатів міжопераційного контролю отриману мазь передають на стадію 5 «Фасування мазі».

На стадії 5 проводять фасування та маркування мазі. Отриману мазь фасують у контейнери по 20,0 г. Проводять контроль точності дозування та правильності маркування контейнерів (номер серії та термін придатності).

Стадія 6. Упакування контейнерів у пачки. Контейнери з інструкцією до застосування пакують у пачки на автоматі пакування та контролюють комплектність.

Стадія 7. Упакування пачок у ящики. Пакування пачок у коробки проводять на пакувальному столі. Серію готової продукції формують із розрахунку одного завантаження реактора.

Серію готової продукції, на яку виданий аналітичний паспорт, відправляють на склад готової продукції. Проводять контроль готової продукції.

Контроль розробленої емульсійної мазі проводиться за проектом методів контролю якості.

Для масштабування у промислове виробництво розробленої лабораторної технології емульсійної мазі «Фітолунг» визначено критичні точки виробництва й умови технологічного процесу, що дозволить отримати продукцію відповідної якості згідно з вимогами нормативної документації (табл. 3).

Одним із доступних методів аналізу лікарської рослинної сировини, що містить полісахариди, є гравіметричний метод, що заснований на екстракції суми полісахаридів із сировини водою з подальшим

осадженням етанолом (96 %). Цей метод описаний у ДФУ для кількісної оцінки полісахаридів у такій сировині, як алтеї корені (*Althaeae radix*), алтеї трава (*Althaeae herba*) [7].

Близько 5,0 г (точна наважка) мазі помішають у колбу зі шліфом місткістю 250 мл, додають 75 мл води Р, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв, охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 об / хв протягом 10 хв і декантують у мірну колбу місткістю 250 мл крізь 5 шарів марлі, попередньо змоченою водою.

Екстрагування продовжують 3 порціями, по 50 мл кожна, води, потім 25 мл води, кожний раз проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Кожний витяг охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 об / хв протягом 10 хв і декантують у ту саму мірну колбу. Фільтр промивають 10 мл етанолу (96 %) і доводять об'єм розчину водою до позначки. 25 мл одержаного розчину поміщають у центрифужну пробірку, додають 50 мл етанолу (96 %), перемішують, нагрівають на водяній бані при температурі 30 °C протягом 5 хв, витримують протягом 1 год і центрифугують зі швидкістю 5000 об / хв протягом 30 хв.

Надосадову рідину фільтрують у вакуумі за тиску від 13 кПа до 16 кПа крізь скляний фільтр ПОР16, попередньо висушений при температурі (100-105) °C до постійної маси. Осад кількісно переносять на фільтр за допомогою 15 мл суміші вода-етанол (96 %) (1 : 2) і промивають 10 мл етанолу (96 %). Фільтр із осадом сушать на повітрі, потім висушують до постійної маси при температурі (100-105) °C.

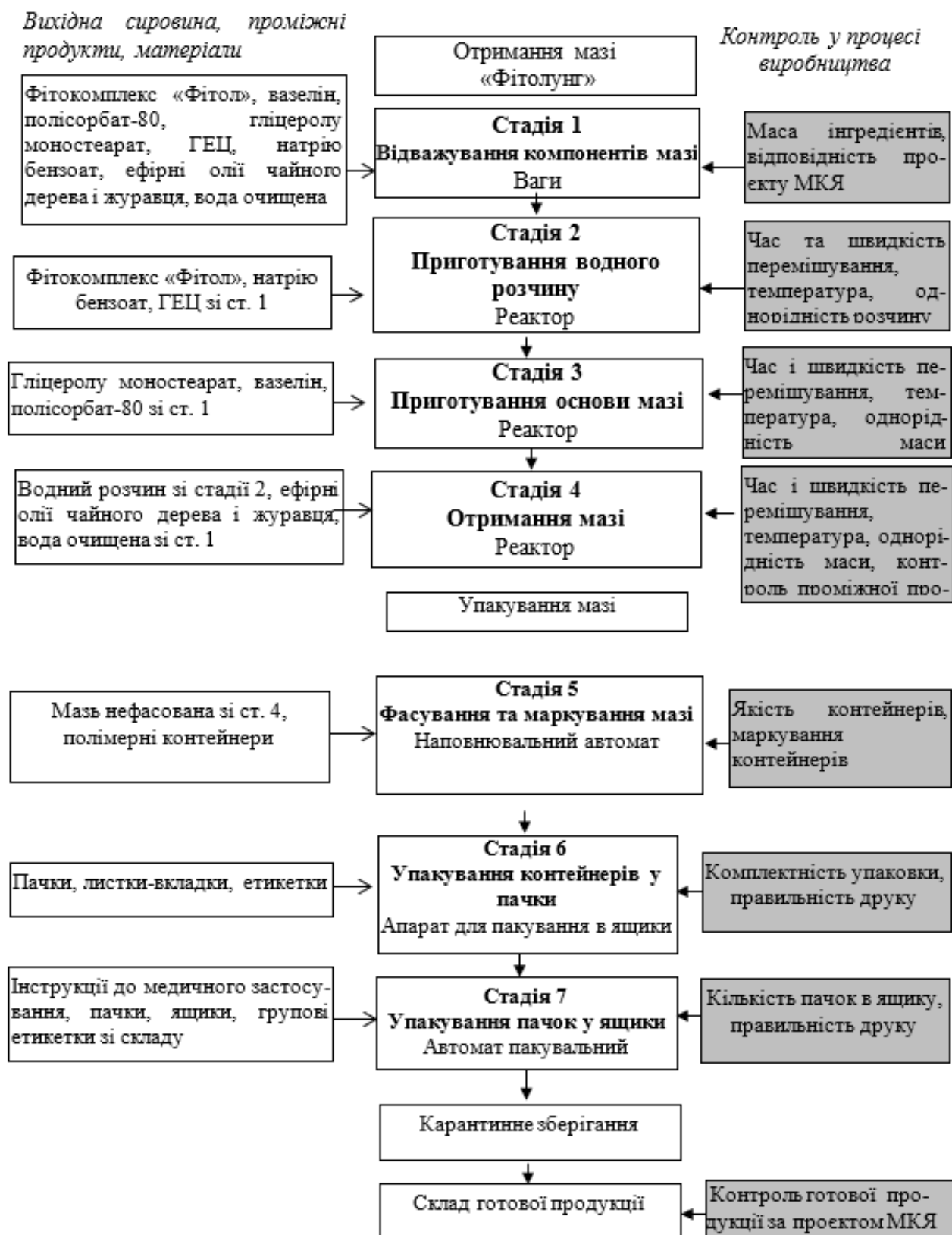


Рис. 1 Технологічна схема отримання емульсійної мазі «Фітолунг»

Таблиця 3. Контрольовані параметри та критерії прийнятності виготовлення мазі

Стадія	Контрольований параметр	Критерій прийнятності
Відважування компонентів мазі	Маса компонентів	Згідно з виробничою рецептурою
Приготування водного розчину	Однорідність розчину	Однорідний прозорий розчин
	Час перемішування	30 хв
	Температура перемішування	$(70 \pm 5) ^\circ\text{C}$
	Час набухання ГЕЦ	120 хв
	Швидкість перемішування	100 об / хв
Приготування основи мазі	Однорідність маси	Однорідна маса
	Час перемішування	15 хв
	Температура перемішування	$(70 \pm 5) ^\circ\text{C}$
	Швидкість перемішування	70 об / хв
Отримання мазі	Однорідність маси	Однорідна маса
	Температура мазевої основи	$(50 \pm 5) ^\circ\text{C}$
	Час перемішування	15 хв
	Швидкість гомогенізації	5000 об / хв
	Температура додавання ефірних олій чайного дерева та журавця	$(45 \pm 5) ^\circ\text{C}$
	Контроль проміжної продукції	Згідно з виробничою рецептурою
Фасування та маркування мазі	Маса вмісту контейнера	20,0 г; 50,0 г
	Правильність маркування	Візуально
Упакування контейнерів у пачки	Температура попереднього нагрівання	$(80 \pm 10) ^\circ\text{C}$
	Температура зварювання	$(120 \pm 10) ^\circ\text{C}$
	Якість зварювання	Візуально
Упакування пачок у ящики	Комплектність пакування, чіткість маркування	Візуально
	Температура попереднього нагрівання	$(80 \pm 10) ^\circ\text{C}$
	Температура зварювання	$(120 \pm 10) ^\circ\text{C}$
	Якість зварювання, довжина стрічки	Візуально

Вміст полісахаридів, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 250}{m \cdot 25} = \frac{(m_2 - m_1) \cdot 10}{m}$$

де m – маса наважки мазі у грамах;
 m_1 – маса фільтру у грамах;
 m_2 – маса фільтру з осадом у грамах.

Вміст полісахаридів (інуліну і інших водорозчинних), у грамах, має бути не менше 1,0 г на 1,0 г мазі.

Лінійність, правильність і прецизійність методики визначали на зразках мазі в межах від 80 до 120 % відносно обраної концентрації. По відношенню маси вагової форми, отриманої з 9 наважок мазі, до визначеної кількості полісахаридів будували градувальний графік залежності (рис. 2).

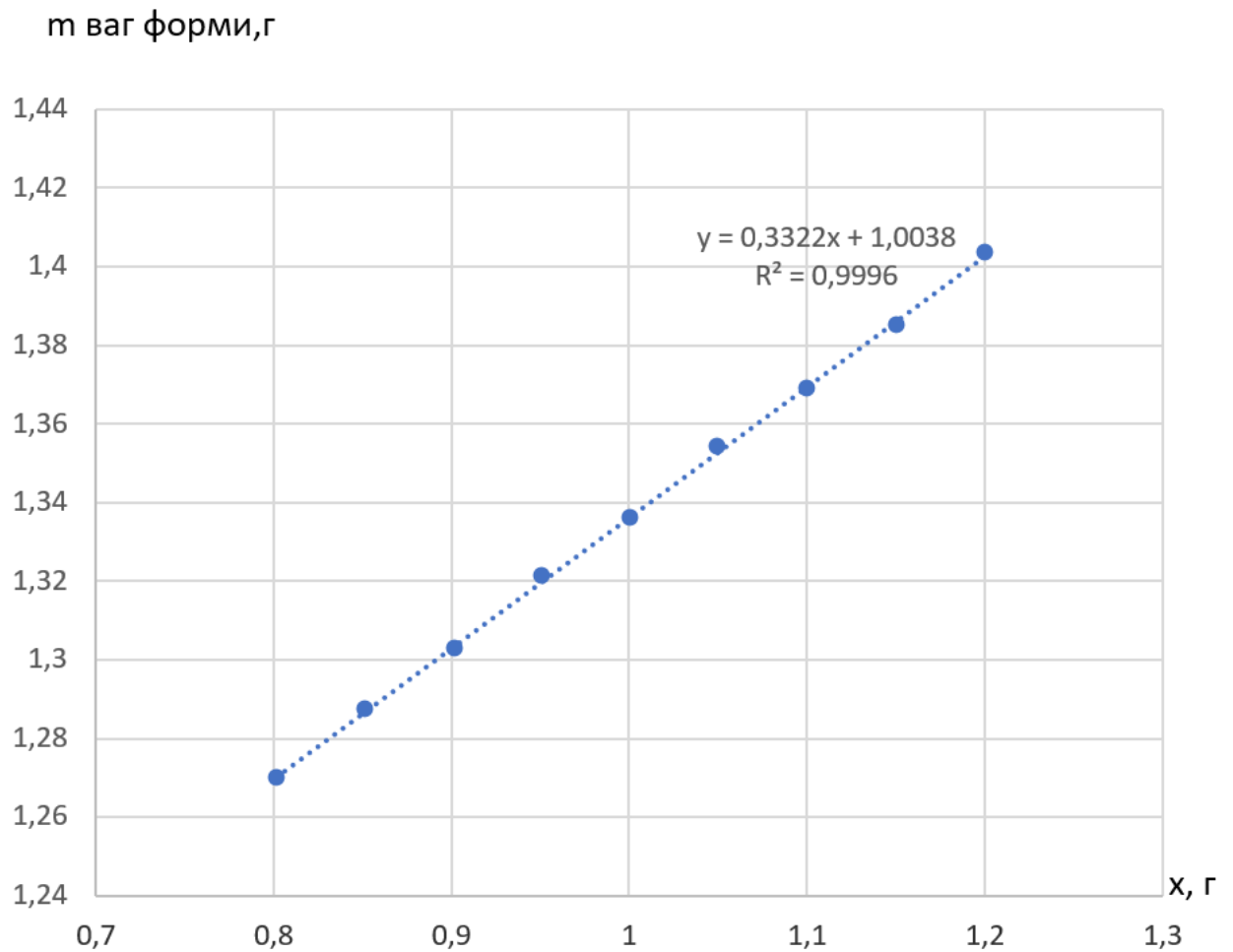


Рис. 2 Градувальний графік залежності кількості полісахаридів у мазі від маси вагової форми

Таблиця 4. Метрологічні характеристики лінійної залежності маси вагової форми від кількості полісахаридів

Величина	Значення	Критерій (для допусків (95,0–105,0) %, g=9)	Висновок
B	0.9959	-	-
S _b	0.0013	-	-
A	0.4883	1. $\leq 1.8595 \cdot S_a = 0.9195$, 2. Якщо не виконується 1, то ≤ 1.6	Відповідає
S _a	0.1348	-	-
S ₀	0.0518	≤ 0.84	-
R	1.0000	≥ 0.9981	Відповідає

Як видно з табл. 4, виконуються всі вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики кількісного визначення полісахаридів підтверджується у діапазоні обраних концентрацій. Високе значення коефіцієнту кореляції $r = 1.0000$ задовольняє вимогам критерію прийнятності ($r = 0.9981$) підтверджує лінійність методики.

Для визначення полісахаридів методика аналізу характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю), так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини ΔZ (0.17) менше критичного значення для збіжності результатів (1.60 %) (табл. 5).

Таблиця 5. Результати дослідження прецизійності та правильності методики кількісного визначення полісахаридів у мазі

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,17	$\leq 1,60$	
Правильність	$ Z_{cp} - 100 $	0,09	$\leq 0,51$	Методика коректна

Висновки

Розроблено технологічний процес виготовлення емульсійної мазі під умовною назвою «Фітолунг» в умовах аптеки та промислового виробництва, який складається зі стадій: відважування компонентів мазі; приготування основи мазі, отримання мазі; фасування та маркування мазі; упакування контейнерів у пачки; упакування пачок у ящики. Визначено критичні технологічні параметри отримання препарату.

Проведено кількісне визначення суми полісахаридів методом гравіметрії та визначенні валідаційних характеристик встановлено, що методика прецизійна, правильна і лінійна.

Research on the development of technology for the production of emulsion ointment for therapy of cheilitis and analysis of polysaccharides in it Matsiuk O. D., Vyshnevskaya L. I.

Introduction. The problem of the assortment of domestic effective and safe medicines for use in dentistry remains relevant. Despite its widespread prevalence, cheilitis, as a pathology of the oral cavity, is considered insufficiently studied even to this day, as evidenced by clinical and epidemiological studies of some authors, who established the frequency of their occurrence in a wide range (from 6.8 to 30 %). The most common meteorological (44 %) cheilitis.

The aim of the work. Experimental studies on the development of technology and determination of control points in the process of production of emulsion ointment for use in cheilitis of various etiologies, as well as analysis of the amount of polysaccharides in it. **Materials and methods.** The subjects of the study were samples of ointment based on «Phytol» extract, glycerol monostearate, petroleum jelly, polysorbate-80, hydroxyethyl cellulose, sodium benzoate. The research was conducted according to the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine and the Quality Guidelines. **Results and discussion.** Based on the results of experimental studies, the technology was developed, as well as the determination of control points in the process of production of emulsion ointment for use in cheilitis of various etiologies. The development of the ointment technology was based on the results of previously conducted experimental studies. For the production of emulsion ointment, standard equipment was used, which is necessary in the production of soft medicines. The technology of the emulsion ointment under the conventional name «Phytolung» consists of the following stages: the stage of auxiliary work, the stage of the main technological process (preparation of a solution of hydroxyethyl cellulose with aqueous extract of «Phytol» and sodium benzoate, preparation of the base of the ointment, preparation and homogenization of the ointment), the stage of packing into containers, packing in bundles and group containers for shipment to the warehouse of

finished products. In order to scale the developed laboratory technology of emulsion ointment «Phytolung» into industrial production, the critical points of production and conditions of the technological process have been determined, which will allow obtaining finished products of appropriate quality in accordance with the requirements of regulatory documentation. The gravimetric method proved the presence of the number of polysaccharides in the ointment and determined the validation characteristics of the method: precision, correctness and linearity. **Conclusions.** A technological process to produce an emulsion ointment with the conventional name «Phytolung» in the conditions of a pharmacy and industrial production has been developed, which consists of the following stages: weighing the components of the ointment; preparation of ointment base, obtaining ointment; packaging and labeling of ointment; packing of containers into bundles; packing bundles into boxes. The critical technological parameters of obtaining the drug have been determined. Quantitative determination of the number of polysaccharides was carried out by the gravimetric method and validation characteristics determined that the method is precise, correct and linear.

Keywords: ointment, phytoextract, auxiliary substances, production technology, analysis, validation, production control.

References

1. Bicak D. A. A Current Approach to Halitosis and Oral Malodor – A Mini Review. *Open Dent. J.* 2018. N 12. P. 322–330.
2. Matsiuk O.D., Kalyuzhna O.S., Vyshnevskaya L.I. Biological tests of dental phytomedicines *Annals of the Mechnikov Institute*. 2022. № 4. C. 59-63. DOI: 10.5281/zenodo.7436842
3. Matsiuk OD, Vyshnevskaya LI Substantiation of the composition of extemporaneous ointment for the treatment of cheilitis. Priority areas of research in scientific and educational activities: problems and prospects: material. All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation (October 12-13, 2021), Rivne. 2021. C. 229-230.
4. Clinical and pathogenetic aspects of various forms of cheilitis / I. M. Rabinovich, O. F. Rabinovich, E. S. Abramova, M. A. Denisova. *Stomatologiya*. 2016.95(1).67-72. <https://doi.org/10.17116/stomat201695167-72>.
5. Romeo, U., Rocchetti, F., Montori, A. Criticisms and Controversies in the Diagnosis of Cheilitis. *Proceedings 2019*, 35, 8; doi:10.3390/proceedings2019035008
6. Diagnostic management of cheilitis: an approach based on a recent proposal for cheilitis classification / Lugović-Mihic L, Blagec T, Japundžić I, Skroza N, Delaš Adžajić

M, Mravak-Stipetić M. // *Acta Dermatovenerol Alp Pan-
nonica Adriat*. 2020 Jun;29(2):67-72. doi:
10.20471/acc.2018.57.02.16. PMID: 32566953.

7. State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes /. 2nd
edition Kharkiv: State Enterprise "Ukrainian Scientific
Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Prod-
ucts". 2015. Vol. 1. 1128 p.

8. Excipients in drug technology: influence on technolog-
ical, consumer, economic characteristics and therapeutic
effectiveness: educ. manual for pharmacy university stu-
dents / author-compiler: I. M. Pertsev et al. ; under the ed-
itorship I. M. Pertsev. Kharkiv: Golden Pages. 2010. 600
p.

9. Guideline "Requirements for the manufacture of non-
sterile medicinal products in pharmacies" ST-N MOHU
42-4.5:2015. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine. 2015.
109 p.