

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
Кафедра аптечної та промислової технології ліків

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ PH РОЗЧИНУ НА ФОРМУВАННЯ**  
**ХІТОЗАНОВОЇ БУКАЛЬНОЇ ПЛІВКИ»**

Виконала: здобувач вищої освіти 3 курсу, групи 118Б2Б  
напряму підготовки (спеціальності)  
226 «Фармація, промислова фармація»  
Освітня програма «Фармація»  
Кулаженко Юлія Станіславівна

Керівник: к. фарм. н. Буткевич Т. А.

Рецензент: к. фарм. н., доцент Костюк І. А.

Київ-2024 рік

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА	7
Розділ 1. ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ БУКАЛЬНИХ ПЛІВОК НА ОСНОВІ ПРИРОДНИХ ПОЛІМЕРІВ. АНАЛІЗ ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У РАЗІ ВЕСТИБУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ (огляд літератури).	7
1.1. Особливості технології одержання букальних плівок на основі природних полімерів.	7
1.2. Аналіз зареєстрованих на фармацевтичному ринку України засобів, що застосовуються у разі вестибулярних порушень.	12
Резюме.	16
Розділ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	17
Висновки до розділу 2.	21
Розділ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ PH РОЗЧИНУ НА ФОРМУВАННЯ ХІТОЗАНОВОЇ БУКАЛЬНОЇ ПЛІВКИ З ЕКСТРАКТОМ ІМБИРУ ТА МЕНТОЛОМ.	22
Висновки до розділу 3	29
ВИСНОВКИ	30
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	31
ДОДАТКИ	37
SUMMARY	41

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Мукоадгезивні букальні лікарські форми мають здатність прилипати до защічної слизової оболонки, таким чином забезпечуючи пролонгований контакт активної речовини зі слизовою, необхідний для забезпечення відповідного рівня біологічної доступності лікарського засобу. Використання хітозану – природного полімеру, що є безпечним, не алергенним катіонним полісахаридом, є обґрунтованим, зважаючи на його здатність утворювати гідрогель та набухати, внаслідок створення іонних зв'язків із негативно зарядженим муцином у слизових оболонках ротової порожнини. Його антимікробні, антиоксидантні, властивості, профілактична здатність запобігати демінералізації та ерозії емалі, ранозагоювальна активність підтверджують потенційність використання як основи для створення мукоадгезивних лікарських засобів.

**Мета і завдання дослідження.** Мета випускної кваліфікаційної роботи: дослідити вплив значення рН розчину розчинення на здатність хітозану до набухання, утворення гідрогелю і формування мукоадгезивної букальної плівки.

Щоб досягти мети роботи необхідним постало виконати завдання дослідження:

1. Провести інформативний пошук, узагальнити його результати щодо особливостей технології одержання букальних плівок на основі природних полімерів. Проаналізувати зареєстровані на фармацевтичному ринку України лікарські засоби, дієтичні добавки та вироби, що застосовуються у разі вестибулярних порушень для запобігання явищам захитування і нудоти.

2. Сформувані експериментальні зразки мукоадгезивних букальних плівок на основі природного полімеру хітозану із використанням різних концентрацій розчину лимонної кислоти (відповідно із різним значенням рН) для його розчинення.

3. Вивчити можливий вплив рН розчину розчинення на здатність хітозану до набухання та утворення гідрогелю.

4. Дослідити одержані мукоадгезивні букальні плівки за показниками зовнішнього вигляду, характеристикою поверхні, однорідністю маси, її товщиною, рН поверхні та значенням індексу набухання.

*Об'єкти дослідження* – інформаційні матеріали, розчини хітозану у слабких розчинах лимонної кислоти, мукоадгезивні букальні плівки із екстрактом імбиру сухим і ментолом.

*Предмет дослідження* – експериментальне дослідження впливу рН розчину на здатність хітозану до набухання, утворення гідрогелю та формування мукоадгезивної букальної плівки.

Виконання вказаних завдань потребувало використання таких методів дослідження як аналіз, узагальнення та систематизація інформації джерел літератури, аналіз даних Державного реєстру лікарських засобів України, сайту Таблетки.юа, органолептичних (зовнішній вигляд, рівномірність поверхні, її липкість, наявність бульбашок повітря, забарвленість), фізико-хімічних (значення рН розчину лимонної кислоти, рН поверхні букальної плівки), фармако-технологічних (однорідність маси, товщина, індекс набухання).

**Новизна та значення одержаних результатів.** Проведено експериментальне дослідження впливу рН розчину лимонної кислоти як середовища розчинення для хітозану на його здатність до набухання, утворення гідрогелю та формування мукоадгезивної букальної плівки.

**Апробація результатів дослідження.** Окремі елементи випускної кваліфікаційної роботи обговорено на науково-практичній конференції з міжнародною участю, що присвячена 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету «Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи» (01-

02.11.2023 р., м. Харків, Україна), III Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (24.11.2023 р., м. Харків, Україна), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (19-20.12.2023 р., м. Київ, Україна).

**Публікації.** Оpubліковано 3 тез науково-практичних конференцій.

**Структура роботи.** Робота складається із вступу та 3 розділів, має 42 сторінки комп'ютерного друку. Містить 4 таблиці та 6 рисунків. Список літератури включає 43 джерела. Summary викладено англійською мовою на 2 сторінках машинописного тексту.

## SUMMARY

**Kulazhenko Yuliia**  
**STUDY OF THE SOLUTION'S PH VALUE INFLUENCE ON**  
**CHITOSAN BUCCAL FILMS FORMATION**

**The department of pharmacy and industrial technology of drugs**

**Scientific supervisor:** PhD (Pharmacy) Butkevych T.A.

**Keywords:** mucoadhesion, buccal film, chitosan, dry ginger extract, motion sickness

**Introduction.** Mucoadhesive buccal dosage forms have the ability to adhere to the buccal mucosa, thus ensuring prolonged contact of the active substance with the mucosa, which is necessary to ensure an appropriate level of bioavailability of the drug. The use of chitosan, a natural polymer that is a safe, non-allergenic cationic polysaccharide, is justified due to its ability to form a hydrogel and swell due to the creation of ionic bonds with negatively charged mucin in the oral mucosa. Its antimicrobial, antioxidant, properties, prophylactic ability to prevent demineralisation and enamel erosion, wound healing activity confirm the potential use as a basis for the development of mucoadhesive medicines.

**Materials and Methods.** Research objects were information materials, solutions of chitosan in weak citric acid solutions, mucoadhesive buccal films with dry ginger extract and menthol. Such research methods as analysis, synthesis and systematisation of information from literature sources, analysis of data from the State Register of Medicines of Ukraine, Tablets.ua, organoleptic, physicochemical and technological were used.

**Results.** Mucoadhesive preparations include buccal tablets, buccal films, and other mucoadhesive solid or semi-solid preparations. Buccal films contain polymers that, upon contact with saliva, turn into a hydrogel. This hydrogel can adhere to the buccal mucosa, thus allowing the active pharmaceutical ingredient to have prolonged contact with the mucosa, which is rich in blood vessels. The active ingredient is absorbed and reaches the target organ, bypassing the gastrointestinal tract and liver metabolism. The administration of mucoadhesive films is comfortable and convenient, ensures high bioavailability of the active ingredient, reduces the risk of adverse reactions, satisfies consumers of the products and ensures the required level of compliance.

Chitosan, a naturally occurring polymer, possesses attributes of safety (lacking toxic effects on the body), biocompatibility, non-allergenicity, and biodegradability. It is a highly basic (cationic) polysaccharide, owing its cationic nature to the presence of a primary amino group in its chemical structure. Two

methods are employed to derive chitosan from chitin: chemical synthesis, the more commonly utilized approach due to its simplicity and cost-effectiveness, and enzymatic processes. Through partial deacetylation of chitin, chitosan achieves solubility in an aqueous-acidic environment when the average degree of acetylation falls below 0.5. The creation of stable chitosan solutions involves the use of acetic, oxalic, and citric acids. The resulting hydrogel properties are contingent on factors such as polymer concentration, temperature, pH, and ionic concentration. Endowed with antimicrobial, antioxidant, immune-boosting, antitumour, and prophylactic capabilities against demineralisation and enamel erosion, chitosan emerges as a promising foundation for developing mucoadhesive drugs. Its mucoadhesive properties, particularly in the hydrated or swollen state, are attributed to its cationic nature. The amino groups within chitosan form ionic bonds with negatively charged mucin in the oral mucosa. The flexible polymer chains of chitosan foster hydrogel adhesion to the mucosa, ensuring robust mucoadhesion of oral fluids. The practical significance of chitosan as a mucoadhesive polymer is substantiated by numerous experimental studies in pharmaceutical development, particularly in the formulation of buccal films.

Ginger dry extract (*Zingiber officinale* extract) and menthol were chosen as active ingredients for the development of a mucoadhesive buccal film. The activity of the ginger dry extract in the treatment of motion sickness and nausea has been proven in clinical trials, preclinical studies, and literature reviews. The films also contain menthol as the main component of peppermint essential oil, which is used in medicines to relieve nausea and vomiting.

A film casting method was used to produce mucoadhesive buccal films. The formulations of the mucoadhesive buccal films included chitosan, PVP K30, propylene glycol, ginger extract, menthol, citric acid, purified water and ethanol 95 %. They differed in the quantitative content of citric acid used to prepare the solution for dissolving chitosan. The visual assessment included checking for the presence or absence of mechanical inclusions, air bubbles, evaluating the surface uniformity, smoothness, stickiness, and color. The physical parameters of mucoadhesive buccal films in the form of a determined average weight of films measuring  $2.25 \text{ cm}^2$  and their swelling index were evaluated.

**Conclusions.** Formulations of mucoadhesive buccal films based on a natural polymer, chitosan, were developed. It has been determined that the formation of the film (the ability of chitosan to swell and form a hydrogel) is influenced by the pH of its dissolution solution. It has been determined that the use of a citric acid solution (with a pH value of 1.46) to dissolve chitosan allows the formation of a mucoadhesive buccal film with an average weight of  $0.64 \pm 0.02 \text{ g}$  (for a film measuring  $1.5 \text{ cm}$  by  $1.5 \text{ cm}$ ), a thickness of  $1.94 \pm 0.02 \text{ mm}$ , a pH of the buccal film's surface of  $6.32 \pm 0.03$  and a swelling index of 2 (duration 60 min).