

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	-	Активний фармацевтичний інгредієнт
ДД	-	Дієтична добавка
ДФУ	-	Державна Фармакопея України
ЕЗ	-	Експериментальний зразок
ЛЗ	-	Лікарський засіб
ЛФ	-	Лікарська форма
ПВП	-	Полівінілпіролідон
ПГ	-	Пропіленгліколь
СЕ	-	Сухий екстракт

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.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

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).

1.1. Особливості технології одержання букальних плівок на основі природних полімерів

Існують різні шляхи введення лікарських засобів (ЛЗ) в організм людини (тварини) – пероральний, нашкірний, трансдермальний, парентеральний, інгаляційний, введення у порожнини тіла тощо. Найбільш поширеним серед них є пероральний шлях введення. Станом на 01.10.2023 року 72% ЛЗ, що зареєстровані у державному реєстрі ЛЗ України мають тверді, рідкі форми випуску, що призначені для перорального введення [38]. Проте, зважаючи на очевидні недоліки твердих форм випуску ЛЗ при їхньому вживанні пацієнтами дитячого та похилого віку, певним дискомфортом проковтування у особливих умовах (без запивання), модифікація систем пероральних лікарських форм (ЛФ) є одним із сучасних досягнень фармацевтичної технології.

Одними із представників таких модифікованих систем є мукоадгезивні ЛЗ, що «призначені для утримання в порожнині рота шляхом прилипання до мукозного епітелію» [7, 37].

За визначенням Державної фармакопеї України (ДФУ) – «мукоадгезивні ЛЗ містять одну або більше діючих речовин, призначених для системної абсорбції через букальну слизову оболонку протягом пролонгованого часу» [37].

До цієї групи належать букальні таблетки та букальні плівки [37].

Букальні плівки містять у своєму складі гідрофільні полімери, які при контакті зі слиною перетворюються на гідрогель, що здатний прилипати до защичної слизової оболонки порожнини рота [10, 24, 37] і таким чином активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) має тривалий контакт зі слизовою, яка багата на мережу кровоносних судин. АФІ всмоктується та потрапляє до органу мішені минаючи шлунково-кишковий тракт та метаболізм у печінці [11, 15, 21, 27]. Букальний шлях введення є комфортним та зручним, забезпечує високу біологічну доступність АФІ, знижує ризик виникнення небажаних побічних реакцій, задовольняє споживачів продукції та забезпечує необхідний рівень їхнього комплаєнсу [11, 20, 27].

Букальні плівки мають такі переваги над твердими пероральними формами випуску ЛЗ:

- зручні та легкі у використанні, мають приємні смакові властивості, тонкі та невеликого розміру (мають товщину від 1 до 10 мм, площу поверхні у межах 1-20 см²),
- швидко поглинають вологу (слину) та розм'якшуються, забезпечуючи велику площу поверхні,
- розпадаються у ротовій порожнині протягом 1-60 хв, що сприяє системному всмоктуванню АФІ,
- подовжують тривалість перебування АФІ у місці всмоктування, а отже забезпечують високу біологічну доступність,
- не залишають залишків ЛФ після розпадання у ротовій порожнині,
- не потребують розжовування та проковтування,
- не липкі,
- стабільні,
- зручні у транспортуванні та зберіганні,
- економічно вигідні [4, 8, 11, 15, 21, 26, 27].

Введення АФІ до складу букальної плівки здійснюється зважаючи на його властивості – гідрофільні компоненти вводять у вигляді розчину, гідрофобні – у вигляді тонко диспергованого порошку, який має бути рівномірно розподіленим у всьому об'ємі ЛФ. Їхній кількісний вміст коливається від 5 до 30 %.

Основою букальної плівки є полімери, які поділяють на дві групи – гідрофільні полімери та гідрогелі. Найширше використання знайшли такі гідрофільні полімери: гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон (ПВП), полівініловий спирт, пуллулан, Kollicoat® IR (сополімер полівінілового спирту та макроголу), карбоксиметилцелюлоза [5, 11, 15, 21, 26, 27, 36]. До групи гідрогелів належать аніонні (натрію альгінат, карбопол, поліакрилати) та катіонні полімери (хітозан) [15]. У літературі є дані, щодо використання пектину та гелланської камеді [8].

Також до складу букальних плівок вводять речовини, які здатні посилювати проникнення АФІ. До них належать полісорбат, олеїнова кислота, вода / етанол у низькій концентрації (розчинники, які зволожують слизову), солі жовчних кислот, хітозан, який одночасно є гідрофільним полімером [11]. Найпоширенішими підсилювачами букального проникнення АФІ є жирні кислоти, які можуть порушувати міжклітинний ліпідний шар [15].

Коригенти смаку (підсолоджувачі) забезпечують приємний смак ЛФ. Використання знаходять як натуральні (цукроза, фруктоза, глюкоза, фруктоза, мальтоза та ін.), так і штучні підсолоджувачі (аспартам, сукралоза, сахарин, та ін.) [4, 11, 15].

Також, одними із обов'язкових складових букальних плівок є стимулятори слиноутворення, які забезпечують набухання (утворення гідрогелю), а в подальшому розм'якшення та розпадання плівки. Найчастіше використовують лимонну, винну, аскорбінову та яблучну кислоти, проте такі

підсолоджувачі, як глюкоза, фруктоза, ксилоза, мальтоза і лактоза також стимулюють утворення слини, поєднуючи дві функції [11, 15].

Методи одержання букальних плівок:

- виливання плівки – найпоширеніший та найпростіший метод, який дозволяє одержати букальну плівку у лабораторних умовах, і полягає у приготуванні відповідного розчину, його виливанні у форму, висушуванні, вирізанні певної форми необхідної величини, упакуванні у первинну упаковку;
- екструзія із розплаву – дуже рідко використовуваний метод, суть якого полягає у сплавленні між собою усіх складових компонентів букальної плівки, і в подальшому виштовхування розплавленого матеріалу через отвір матриці для утворення форми препарату [11, 15].

Незважаючи на переваги букальних плівок як ЛФ, її зручності використання, можливості забезпечувати високий комплаєнс споживача, досить просту технологію, її фармацевтична розробка вимагає тривалого шляху пошуку, адже існує багато факторів, що мають вплив на букальну адсорбцію ЛЗ (рис.1.1.), і до того ж на сьогодні не існує офіційних стандартизованих методів оцінки її якості [20, 27].

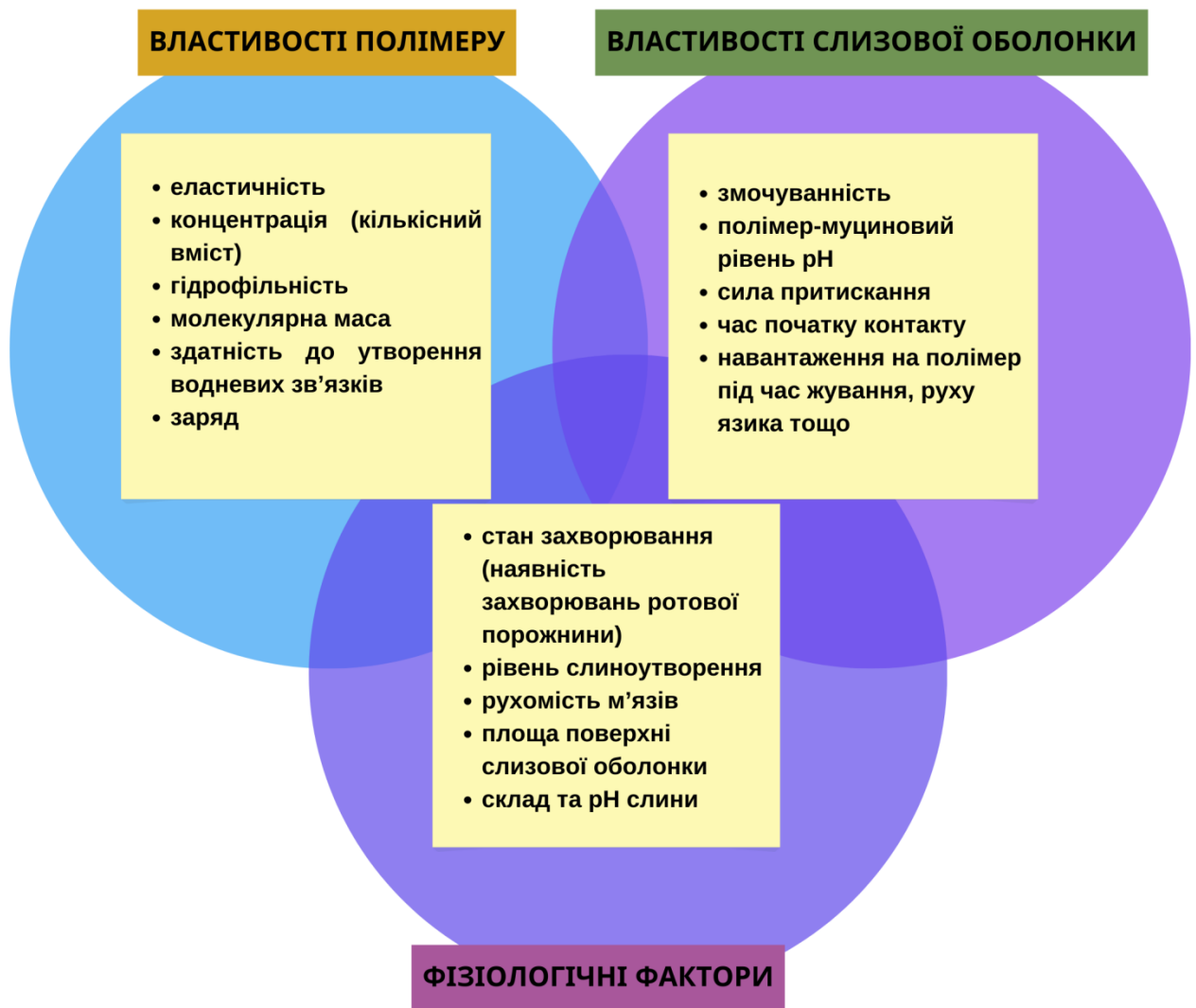


Рис. 1.1 Фактори, що впливають на мукоадгезивну абсорбцію ЛЗ (за Shipp et al, 2022) [27]

1.2. Аналіз зареєстрованих на фармацевтичному ринку України засобів, що застосовуються у разі вестибулярних порушень

Згідно наведеної у Державному реєстрі ЛЗ інформації, зареєстрованими на фармацевтичному ринку України є 49 ЛЗ, що належать до групи N07CA «Засоби, що застосовуються у разі вестибулярних порушень» (згідно АТХ-класифікації) [38, 40].

Так, серед них виділено ЛЗ наступних груп:

- N07CA01 «Betahistine»: 42 зареєстровані позиції 14 торгових назв ЛЗ;
- N07CA02 «Cinnarizine»: 5 торгових назв ЛЗ (Стугерон, виробник ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина; Цинаризин, виробник ПрАТ «Лекхім – Харків», Україна; Цинаризин «ОЗ», спільне виробництво ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» / ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП» / ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (всі стадії виробництва, контроль якості, випуск серії), Україна; Цинаризин форте, виробник ПАТ «Київмедпрепарат», Україна; Циннаризин СОФАРМА, спільне виробництво АТ «Софарма», Болгарія / АТ «ВІТАМІНИ», Україна;
- N07CA52 «Цинаризин, комбінації»: 1 торгова назва ЛЗ (Арлеверт®, виробник Хенніг Арцнайміттель ГмБХ & Ко КГ, Німеччина);
- N07CA05 «Інші»: 1 торгова назва ЛЗ (Таблетки від захитування та нудоти, виробник Фармасайнс Інк., Канада) [38, 40].

За формою випуску майже усі ЛЗ є таблетками, за одним єдиним винятком – препарат Авертид (спільного виробництва Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна», Україна та РЕСІФАРМ ПАРЕТС, С.Л.Ю., Іспанія) є розчином для орального застосування. Це доводить край необхідне розширення асортименту ЛФ для підвищення рівня комплаєнсу пацієнтів різних вікових груп та різних станів.

47 найменувань досліджуваних ЛЗ мають підлягати відпуску з аптеки за рецептом лікаря, і лише 2 ЛЗ є без рецептурного відпуску - Таблетки від

захитування та нудоти (виробник Фармасайнс Інк., Канада) та Циннаризин СОФАРМА (спільне виробництво АТ «Софарма», Болгарія / АТ «ВІТАМІНИ», Україна).

Усі препарати групи N07CA01 «Betahistine» та N07CA52 «Цинаризин, комбінації» заборонені для застосування у дитячому віці (до 18 років).

Препарати групи N07CA02 «Цинаризин» різняться щодо дозволу застосування у дитячому віці. Такі ЛЗ, як Стугерон (виробник ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина), Цинаризин «ОЗ» (спільне виробництво ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» / ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП» / ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) дозволені до застосування дітям від 5 років. Цинаризин (виробник ПрАТ «Лекхім – Харків», Україна) та Циннаризин СОФАРМА (спільне виробництво АТ «Софарма», Болгарія / АТ «ВІТАМІНИ», Україна) дозволені до застосування від 12 років.

Таблетки від захитування та нудоти (виробник Фармасайнс Інк., Канада), що відносяться до групи N07CA05 «Інші» дозволено застосовувати у дитячому віці від 2 років.

Аналізуючи наявні на фармацевтичному ринку України препарати, що можуть застосовуватися від захитування та нудоти, окрім даних із Державного реєстру ЛЗ було проаналізовано дані сайту <https://tabletki.ua/> [39].

За пошуковим запитом «Від захитування» додатково визначено ЛЗ, які мають у показаннях до застосування «запобігання та усунення нудоти та блювання» при різних станах [39]:

- Драміна (виробник Ядран-Галенський Лабораторій д.д, Хорватія) належить до підгрупи R06AA02 «Дифенгідрамін» групи R06A «Антигістамінні засоби для системного застосування», що підлягає без рецептурному відпуску та дозволена до застосування від 2 років [38-40].

- М'ятні таблетки (виробник ТОВ «Тернофарм», Україна). Таблетки містять олію м'яти перцевої. Відносяться до підгрупи А04АD «Інші проти блювотні засоби» групи А04 «Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту». ЛЗ підлягає безрецептурному відпуску, заборонені до застосування дітям до 3 років [38-40].

У асортименті аптек чимало дієтичних добавок (ДД) рекомендованих для застосування у разі вестибулярних порушень:

- Ізітріп Baum Pharm. Таблетки містять γ -аміномасляну кислоту, гліцин, олію м'яти перцевої, екстракт кореню імбиру. ДД заборонена до використання дітям до 5 років.
- Капсули при захитуванні Baum Pharm. Капсули містять екстракт імбиру. ДД заборонена до використання дітям до 6 років.
- Тревелок Solution Pharm. Таблетки містять порошок коріння імбиру. ДД заборонена до використання дітям до 6 років.
- ВояжОК Tabula Vita. Таблетки містять γ -аміномасляну кислоту, гліцин, олію м'яти перцевої, екстракт кореню імбиру. ДД заборонена до використання дітям до 5 років.
- Мандринорм. Таблетки містять γ -аміномасляну кислоту, гліцин, олію м'яти перцевої, екстракт кореню імбиру. ДД заборонена до використання дітям до 5 років.
- Капсули від захитування та нудоти ANC. Капсули містять порошок кореня імбиру та екстракт лимону. ДД заборонена до використання дітям до 6 років.
- Назальний аромоолівець Enjee від нудоти. Аромоолівець містить суміш ефірних олій імбиру, лимона, лаванди, мандарина та ментол. Заборонений для використання у дитячому віці.
- Педіакід PEDIKID Mal des Transports. Дозований сироп у стіках містить пребіотичні волокна акації, екстракти м'яти перцевої,

апельсина, лимона, імбиру, шавлії, розторопші. ДД дозволена до застосування дітям від 6 місяців.

- Імбир Mason Natural Ginger. Капсули містять порошок кореня імбиру. Не рекомендується для застосування у дитячому віці.
- Бон Вояж. Капсули містять екстракт імбиру. ДД дозволена для застосування дітям від 6 років.
- Імбир екстракт. Капсули містять екстракт імбиру. ДД дозволена для застосування дітям від 6 років.
- Пластир Extraplast Aroma. Пластир містить екстракти м'яти, дурману та імбиру. Дозволено до застосування дітям від 3 років [39].

Резюме:

1. Мукоадгезивні букальні ЛФ мають здатність прилипати до західної слизової оболонки, таким чином забезпечуючи пролонгований контакт АФІ зі слизовою, необхідний для забезпечення відповідного рівня біологічної доступності ЛЗ.

2. Фармацевтична розробка мукоадгезивної букальної плівки вимагає урахування факторів, що впливають на адсорбцію АФІ.

3. Проаналізовано зареєстровані на ринку України ЛЗ та наявні в асортименті аптек дієтичні добавки і вироби для застосування при захитуванні та нудоти. Визначено одноманітність форм їхнього випуску. Переважають тверді форми – таблетки, наявні також тверді капсули. Одиночно представлені форми випуску сиропу, розчину для орального застосування, аромоолівець, пластир на шкірний.

Елементи цього розділу є опублікованими [41, 42]:

1. Kulazhenko Y.S., Butkevych T.A. Prospects for the pharmaceutical development of mucoadhesive buccal films. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи*: матер. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (1-2 листопада 2023 р., м. Харків). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 256-258 с.
2. Kulazhenko Y.S., Butkevych T.A., Polova Zh.M. Evaluation of some quality parameters of chitosan-based mucoadhesive buccal films. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 141-142.

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Хітозан – природний полімер, що є безпечним (не проявляє токсичного впливу на організм), біосумісним, не алергенним, біологічно розкладаємим в організмі високоосновним (катионним) полісахаридом (завдяки наявності первинної аміногрупи у його хімічній структурній формулі) (рис 2.1) [33].

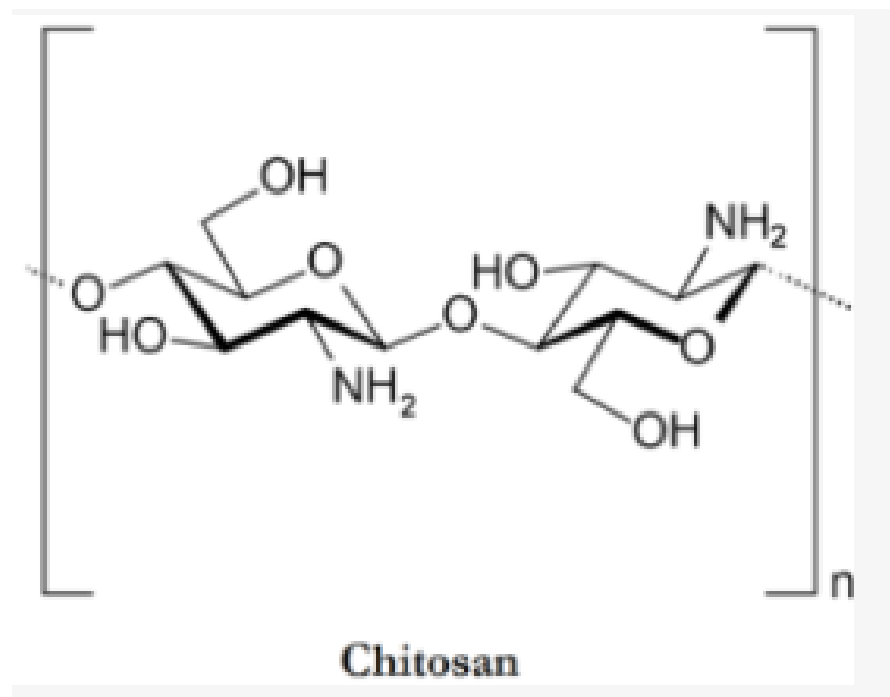


Рис. 2.1 Структурна формула хітозану (за Younes et al., 2015) [33]

Хітозан одержують із хітину за двома схемами: використання хімічного синтезу (більш використовуваний метод завдяки простоті та доступній вартості процесу) та за допомогою ферментів [33].

Хітозан, отриманий шляхом часткового деацетилювання хітину, стає розчинним у водно-кислому середовищі, коли середній ступінь ацетилювання нижчий за 0,5. Стабільні розчини хітозану утворюються з використанням оцтової, щавлевої, лимонної кислот. Властивості утворених

гідрогелей залежать від концентрації полімеру, температури, рН та концентрації іонів [33].

Хітозан – полімер із хорошими антимікробними, антиоксидантними, імунними та протипухлинними властивостями [25, 29, 33], його профілактична здатність запобігати демінералізації та ерозії емалі, ранозагоювальна активність підтверджують потенційність використання як основи для створення мукоадгезивних ЛЗ [2].

Хітозан володіє хорошими мукоадгезивними властивостями у гідратованому або набухлому стані завдяки своїй катіонній природі – аміногрупи утворюють іонні зв'язки із негативно зарядженим муцином у слизових оболонках ротової порожнини [2, 27]. Гнучкі полімерні ланцюги хітозану забезпечують зчеплення гідрогелю із слизовою, і як наслідок забезпечується хороша мукоадгезія ЛФ [2].

Практичне значення хітозану як мукоадгезивного полімеру підтверджується численними експериментальними дослідженнями з фармацевтичної розробки букальних плівок [1, 2, 14].

Під час розробки рецептур мукоадгезивних букальних плівок у якості пластифікаторів своє застосування знаходять пропіленгліколь (ПГ), гліцерин, поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 800, сорбітол, дибутилфталат [27].

До рецептури плівки вводили ПВП К30, що збільшує ступінь набухання гідрогелю [2, 14]. Кількісний вміст ПВП К30 підбирали з урахуванням того, що введення його у рецептуру у кількості більше 0,9 г суттєво знижує біоадгезивну міцність та тривалість мукоадгезії ЛФ при дослідженнях *in vitro* [14].

Діючими речовинами для розробки мукоадгезивної букальної плівки було обрано сухий екстракт (СЕ) імбиру (*Zingiber officinale* extract) та ментол. Активність СЕ при застосуванні від захитування та нудоти доведена клінічними дослідженнями [6, 12, 18, 22, 23, 30], доклінічними дослідженнями [13, 35], а також оглядами літературних джерел [9, 16, 17, 18,

32, 34]. Також до складу плівок введено ментол як основний компонент ефірної олії м'яти перцевої, що застосовується у складі ЛЗ для усунення станів нудоти та блювання [38, 39].

Для одержання мукоадгезивних букальних плівок використовували метод виливання плівки. Готували окремо 3 розчини. Перший розчин: хітозан розчиняли у 1 %, 5 % та 8 % водних розчинах лимонної кислоти при постійному перемішуванні протягом 2 годин за допомогою магнітної мішалки. Розчин фільтрували для позбавлення від механічних включень (нерозчинених частинок хітозану). До розчину додавали ПГ. Другий розчин: воду очищену нагрівали до 70 °С, у ній розчиняли ПВП К30 при постійному перемішуванні протягом 1 год. Після повного розчинення ПВП К30 додавали СЕ імбиру, перемішували до повного розчинення. Третій розчин: ментол розчиняли у 95 % етанолі. Три розчини змішували протягом 30 хв та залишали на 24 год для деаерації (позбавлення від бульбашок повітря, які утворювалися під час інтенсивного перемішування) та набухання. Суміш розливали у чашки Петрі та сушили при 40 °С протягом 6 год.

Кількість СЕ імбиру розраховували таким чином, щоб вирізана плівка площею 2,25 см² (розміром 1,5 на 1,5 см) містила 100 мг.

Кількість ментолу розраховували таким чином, щоб вирізана плівка площею 2,25 см² (розміром 1,5 на 1,5 см) містила 2,5 мг.

Властивості експериментальних зразків (ЕЗ) порівнювали за показниками зовнішнього вигляду, середньою масою букальної плівки розміру 2,25 см², здатністю до набухання.

Зовнішній вигляд оцінювали візуально за наявністю / відсутністю механічних включень бульбашок повітря, рівномірністю поверхні, її гладкістю, відсутністю липкості, забарвленістю.

Середню масу букальної плівки розміру $2,25 \text{ см}^2$ оцінювали за результатами зважування 5 зразків на електронних терезах, визначення середнього показника.

Товщину букальної плівки вимірювали у 5 точках, визначали середній показник.

Значення рН поверхні букальної плівки вимірювали після її витримання у 10 мл води очищеної протягом 60 хв.

Здатність до набухання оцінювали за методикою Yang et al. (2010), Fernandes et al. (2018), Koland et al. (2011) [8, 14, 31]. Зразок букальної плівки площею $2,25 \text{ см}^2$ зважували на електронних терезах та поміщали на поверхню попередньо зваженого плетеного сита. Сита разом із плівкою занурювали у 20 мл фосфатного буферного розчину (рН 6,8). Через 20, 40, 60, 80 хвилин сито із зразком виймали, видаляли залишки рідини адсорбуючою серветкою та зважували. Здатність до набухання розраховували за формулою 2.1.:

$$\text{Набухання} = \left(\frac{m_2 - m_1}{m_1} \right) * 100, \quad (2.1)$$

де m_1 – маса зразку до контакту із водою очищеною, m_2 – маса набухлого зразку.

Висновки до розділу 2

1. Наведено характеристику хітозану, як гідрофільного полімеру для одержання мукоадгезивної букальної плівки.
2. Вказано діючі та допоміжні речовини, що використовувалися при формуванні ЕЗ, обґрунтовано їхній вибір.
3. Описано методики одержання ЛФ та визначення показників якості: оцінка зовнішнього вигляду, середньої маси букальної плівки розміру $2,25 \text{ см}^2$, здатності до набухання.

Елементи цього розділу є опублікованими [42, 43].

1. Kulazhenko Y.S., Butkevych T.A., Polova Zh.M. Evaluation of some quality parameters of chitosan-based mucoadhesive buccal films. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.)*. Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 141-142.
2. Kulazhenko Y., Polova Zh., Butkevych T. Chitosan as a hydrophilic polymer for the development of mucoadhesive buccal films formulations. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ)*. Київ, 2023. С.302-303.

РОЗДІЛ 3
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ pH РОЗЧИНУ НА ФОРМУВАННЯ
ХІТОЗАНОВОЇ БУКАЛЬНОЇ ПЛІВКИ З ЕКСТРАКТОМ ІМБИРУ ТА
МЕНТОЛОМ

Мукоадгезивні букальні плівки, що були одержані методом виливання розчину у чашки Петрі готували з використанням різних концентрацій розчину лимонної кислоти для визначення впливу pH розчину на властивості хітозану розчинятися, набухати та формувати гідрогель.

Для цього готували 1 %, 5 % та 8 % розчини лимонної кислоти, у якій при постійному перемішуванні розчиняли хітозан. В подальшому готували розчини ПВП К30 із ПГта екстрактом імбиру сухим, ментолу у 95 % етанолі як вказано у Розділі 2. Складові компоненти мукоадгезивної букальної плівки наведено у таблиці 3.1. Усі дані вказано із розрахунку на одержання плівки на одну чашку Петрі з діаметром 9 см (тобто загальна площа поверхні 63,585 см²).

Таблиця 3.1

Складові експериментальних зразків мукоадгезивних букальних плівок із екстрактом імбиру сухим та ментолом (у розрахунку на загальну площу поверхні 63,585 см²)

Складові компоненти (АФІ та допоміжні речовини), г	Експериментальні зразки		
	№ 1	№ 2	№ 3
Сухий екстракт імбиру	2,8	2,8	2,8
Ментол	0,07	0,07	0,07
Хітозан	8,0	8,0	8,0
Полівінілпіролідон К30	0,3	0,6	0,9
Пропіленгліколь	1,0	1,0	1,0

Лимонна кислота	0,2	1,0	1,6
Вода очищена	20,0	20,0	20,0
Етанол 95 %	1,0	1,0	1,0

Оскільки, метою роботи було визначити вплив рН розчину на розчинення хітозану та його здатність до формування ЛФ, 3 приготованих розчини лимонної кислоти підлягали аналізу для визначення їхнього показника рН (табл. 3.2., рис. 3.1.).

Таблиця 3.2

рН розчинів лимонної кислоти, що використовувалися для розчинення хітозану

Номер експериментального зразку	Концентрація розчину лимонної кислоти, %	рН
№ 1	1 %	2,20
№ 2	5 %	1,62
№ 3	8%	1,46

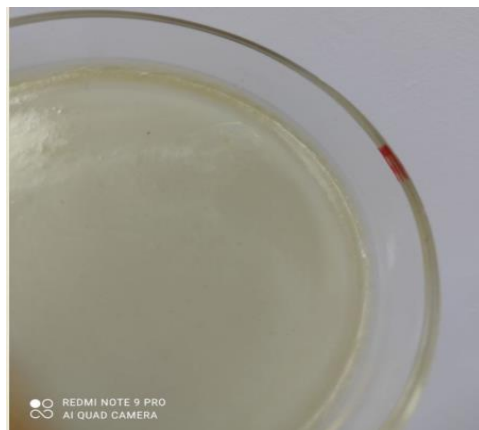


Рис. 3.1. рН розчинів лимонної кислоти, що використовувалися для розчинення хітозану

На рис. 3.2 наведено фотографії отриманих експериментальних зразків після сушіння при 40 °С протягом 6 год.



Експериментальний зразок букальної плівки № 1



Експериментальний зразок букальної плівки № 2



Експериментальний зразок букальної плівки № 3

Рис. 3.2. Мукоадгезивні букальні плівки з екстрактом імбиру сухим та ментолом

У порівнянні із приготованим розчином до сушіння усі плівки змінили колір, стали дещо світліші (експериментальний зразок № 2), або майже безбарвними із легким жовтуватим відтінком. Зовнішній вигляд оцінювали візуально за наявністю / відсутністю механічних включень, бульбашок повітря, рівномірністю поверхні, її гладкістю, відсутністю липкості, забарвленістю (табл. 3.3.).

Таблиця 3.3

Оцінка зовнішнього вигляду мукоадгезивних букальних плівок з екстрактом імбиру сухим та ментолом

Номер експериментального зразку	Показники зовнішнього вигляду					
	Механічні включення	Наявність бульбашок повітря	Рівномірність поверхні	Гладкість поверхні	Липкість поверхні	
№ 1	+	Поодинокі	+	-	+	
№ 2	-			+	+	-
№ 3						

Примітка: «+» – наявні, «-» – відсутні.

Фізичні параметри мукоадгезивних букальних плівок у вигляді визначеної середньої маси плівок розміром 1,5 см на 1,5 см (2,25 см²), товщини плівки, а також значення рН її поверхні наведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Середня маса, товщина та рН поверхні мукоадгезивних букальних плівок з екстрактом імбиру сухим та ментолом площею 2,25 см²

Номер експериментального зразку	№ 2	№ 3
Концентрація розчину лимонної кислоти, використана для приготування розчину хітозану, % / рН розчину	5 % / 1,62	8 % / 1,46
Вміст ПВП К30, %	0,02	0,03
Середня маса, г ± SD	0,62±0,03	0,64±0,02
Товщина, мм	1,86±0,03	1,94±0,02
рН плівки (поверхня)	6,54±0,03	6,32±0,03

Здатність до набухання є найважливішою характеристикою в контексті полімерних систем доставки АФІ, враховуючи її виражений вплив на кінетику вивільнення діючих речовин у плівкових матрицях ЛФ. Вона підтримує пряму кореляцію із мукоадгезивністю, оскільки біоадгезивні ділянки в полімерних ланцюгах стають відкритими в процесі набухання гідрофільного полімеру, що супроводжується абсорбцією середовища (слини) ротової порожнини [3, 8, 14].

Механізми набухання полімерів можна розділити на три основні фази. На початковій стадії відбувається поверхнева адсорбція на середовищі. Згодом, коли поверхня стає насиченою, молекули мігрують в матрицю, просуваючись до полярних груп, які розривають міжмолекулярні водневі зв'язки, тим самим ініціюючи розширення ланцюга. На завершальній стадії

міжланцюгові проміжки сприяють утворенню пустот у матриці, що полегшує проникнення води або інших середовищ, які використовуються [8, 28].

Прогнозовано погана рочинність хітозану у воді очищеній (а також у середовищі слини) обмежує значення його індексу набухання, тому введення ПВП К30 у рецептуру мукоадгезивної букальної плівки є необхідним для забезпечення достатнього набрякання протягом досить тривалого часу (рис. 3.3). Найбільший індекс набухання встановлено для експериментального зразку № 3, він становить 2 (тривалість набрякання 60 хв.). Нами було приготовано також додатковий експериментальний зразок плівки, який за складом дублював № 3, але містив 1,2 г ПВП К30 (у розрахунку на загальну площу поверхні чашки Петрі), з метою встановлення залежності індексу набухання від кількісного вмісту ПВП К30. Виявлено, що вказана кількість ПВП К30 стимулює набухання хітозану зменшуючи тривалість стійкості плівки, її розпадання спостерігали вже через 20 хв. Отже, подальше збільшення кількості ПВП К30 призводить до зниження показнику індексу набухання.

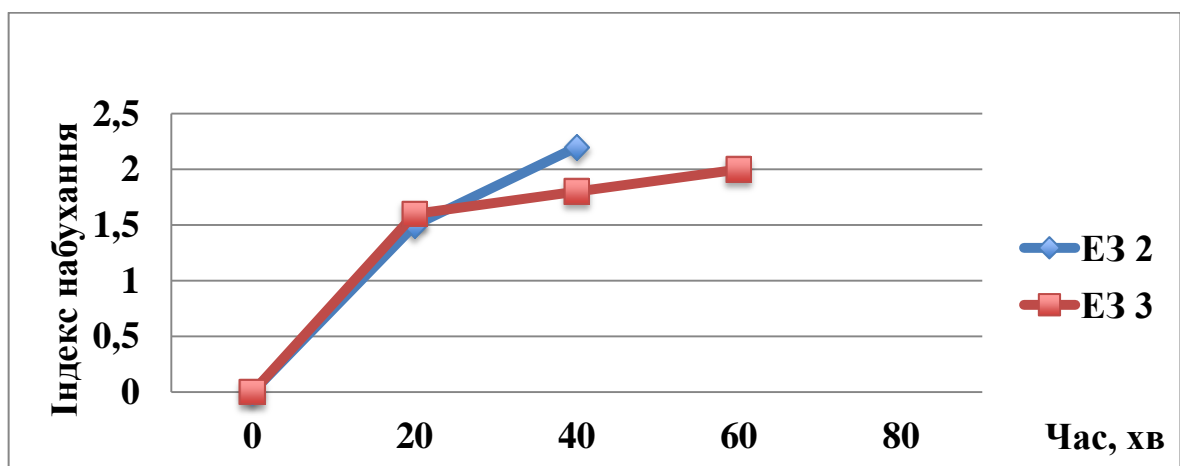


Рис. 3.3. Графік набухання експериментальних зразків мукоадгезивної хітозанової букальної плівки із СЕ імбиру та ментолом

На рис. 3.4. наведена схема одержання мукоадгезивної хітозанової букальної плівки із СЕ імбиру та ментолом.

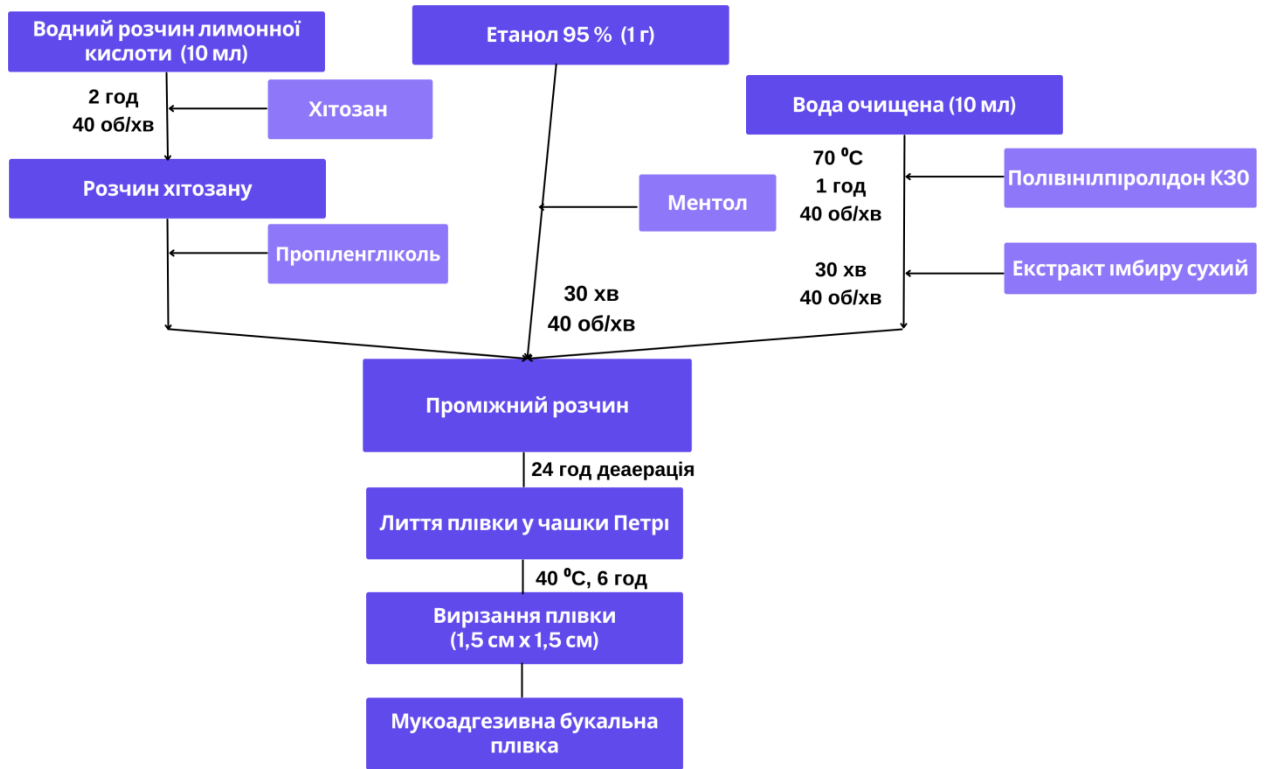


Рис. 3.4. Схема одержання мукоадгезивної хітозанової букальної півки із сухим екстрактом імбиру та ментолом

Висновки до розділу 3

1. Одержано три ЕЗ мукоадгезивних букальних плівок приготованих на основі гідрофільного полімеру – хітозану у розчинах лимонної кислоти різної концентрації.

2. Визначено, що на формування хітозанової букальної має вплив значення рН розчину його розчинення.

3. При використанні 8 % розчину лимонної кислоти (утворює розчин зі значенням рН 1,46) для розчинення хітозану, при сталих кількостях допоміжних речовин та активних інгредієнтів (СЕ імбиру, ментолу) утворюється плівка, що має рівномірну блискучу, не липку поверхню, із поодинокими краплями бульбашок повітря світло жовтого кольору після висушування протягом 6 год за температури 40 °С.

4. Значення визначених показників середньої маси плівки (після нарізання на шматочки розміром 1,5 см на 1,5 см) є однорідним, значення індексу набухання становить 2 (тривалість 60 хв).

Елементи цього розділу є опублікованими [42].

1. Kulazhenko Y.S., Butkevych T.A., Polova Zh.M. Evaluation of some quality parameters of chitosan-based mucoadhesive buccal films. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.)*. Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 141-142.

ВИСНОВКИ

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

2. Сформовано ЕЗ мукоадгезивних букальних плівок на основі природного полімеру – хітозану.

3. Визначено, що на формування плівки (здатності хітозану до набухання та утворення гідрогелю) має вплив рН розчину його розчинення.

4. Визначено, що використання розчину лимонної кислоти (зі значенням рН 1,46) для розчинення хітозану дозволяє сформувати мукоадгезивну букальну плівку із значення середньої маси $0,64 \pm 0,02$ г (для плівки розміром 1,5 см на 1,5 см), товщиною $1,94 \pm 0,02$ мм, рН поверхні букальної плівки $6,32 \pm 0,03$ та індексом набухання – 2 (тривалість 60 хв).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abouhussein, D., El Nabarawi, M. A., Shalaby, S. H., & Abd El-Bary, A. (2020). Cetylpyridinium chloride chitosan blended mucoadhesive buccal films for treatment of pediatric oral diseases. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101676. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101676>
2. Ashri, L. Y., Amal El Sayeh, F., Ibrahim, M. A., & Alshora, D. H. (2020). Optimization and evaluation of chitosan buccal films containing tenoxicam for treating chronic periodontitis: In vitro and in vivo studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101720. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101720>
3. Assis, O. B. (2010). Alteração do caráter hidrofílico de filmes de quitosana por tratamento de plasma de HMDS. *Química Nova*, 33, 603-606.
4. Darekar, S., Barge, D. V., & Bhosale, D. A. (2020). Buccal film drug delivery system: an innovative & emerging technology. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 9(1).
5. El-Maghraby, G. M., & Abdelzaher, M. M. (2015). Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(4), 070-077. DOI: [10.7324/JAPS.2015.50412](https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.50412)
6. Ernst, E., & Pittler, M. H. (2000). Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *British journal of anaesthesia*, 84(3), 367-371.
7. European Pharmacopoeia 10.0, 2019, Vol. 1, P. 922.
8. Fernandes, F. P., Fortes, A. C., da Cruz Fonseca, S. G., Breitzkreutz, J., & Ferraz, H. G. (2018). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films based on pectin and gellan gum containing triamcinolone acetonide. *International Journal of Polymer Science*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/2403802>

9. Giacosa, A., Morazzoni, P., Bombardelli, E., Riva, A., Bianchi Porro, G., & Rondanelli, M. (2015). Can nausea and vomiting be treated with ginger extract?. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 19(7).
10. Göbel, A., da Silva, J. B., Cook, M., & Breitzkreutz, J. (2021). Development of buccal film formulations and their mucoadhesive performance in biomimetic models. *International Journal of Pharmaceutics*, 610, 121233. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121233>
11. Hanif, M., Zaman, M., & Chaurasiya, V. (2015). Polymers used in buccal film: a review. *Designed Monomers and Polymers*, 18(2), 105-111. <https://doi.org/10.1080/15685551.2014.971389>
12. Hickok, J. T., Roscoe, J. A., Morrow, G. R., & Ryan, J. L. (2007). A phase II/III randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of ginger (*Zingiber officinale*) for nausea caused by chemotherapy for cancer: a currently accruing URCC CCOP Cancer Control Study. *Supportive cancer therapy*, 4(4), 247-250. <https://doi.org/10.3816/SCT.2007.n.022>
13. Ilaiyaraja, N., Singsit, D., Patil, M. M., Priyadharshini, S., Rashmi, V., & Khanum, F. (2020). Motion sickness-relieving effects of Tamzin, a herbal formulation: In vitro and in vivo studies. *Food Bioscience*, 35, 100595. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100595>
14. Koland, M., Charyulu, R. N., Vijayanarayana, K., & Prabhu, P. (2011). In vitro and in vivo evaluation of chitosan buccal films of ondansetron hydrochloride. *International journal of pharmaceutical investigation*, 1(3), 164. doi: [10.4103/2230-973X.85967](https://doi.org/10.4103/2230-973X.85967)
15. Madhavi, B. R., Murthy, V. S., Rani, A. P., & Kumar, G. D. (2013). Buccal film drug delivery system-an innovative and emerging technology. *J Mol Pharm Org Process Res*, 1(3), 2-6. DOI: 10.4172/2329-9053.1000107
16. Marx, W., Kiss, N., & Isenring, L. (2015). Is ginger beneficial for nausea and vomiting? An update of the literature. *Current opinion in supportive and*

- palliative care, 9(2), 189-195.
<https://doi.org/10.1097/SPC.000000000000135>
17. Marx, W., McCarthy, A. L., Ried, K., McKavanagh, D., Vitetta, L., Sali, A., ... & Isenring, E. (2017). The effect of a standardized ginger extract on chemotherapy-induced nausea-related quality of life in patients undergoing moderately or highly emetogenic chemotherapy: A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Nutrients*, 9(8), 867.
<https://doi.org/10.3390/nu9080867>
18. Marx, W., Ried, K., McCarthy, A. L., Vitetta, L., Sali, A., McKavanagh, D., & Isenring, L. (2017). Ginger—Mechanism of action in chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(1), 141-146.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2013.865590>
19. Morales, J. O., & McConville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77(2), 187-199.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.11.023>
20. Nair, A. B., Kumria, R., Harsha, S., Attimarad, M., Al-Dhubiab, B. E., & Alhaider, I. A. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of Controlled Release*, 166(1), 10-21.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.11.019>
21. Nair, A. B., Shah, J., Jacob, S., Al-Dhubiab, B. E., Patel, V., Sreeharsha, N., & Shinu, P. (2021). Development of mucoadhesive buccal film for rizatriptan: In vitro and in vivo evaluation. *Pharmaceutics*, 13(5), 728.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050728>
22. Nunes, C. P., de Campos Rodrigues, C., Cardoso, C. A. F., Cytrynbaum, N., Kaufman, R., Rzetelna, H., ... & Geller, M. (2020). Clinical evaluation of the use of ginger extract in the preventive management of motion

- sickness. *Current Therapeutic Research*, 92, 100591.
<https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100591>
23. Pongrojpraw, D., Somprasit, C., & Chanthasenanont, A. (2007). A randomized comparison of ginger and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Journal-Medical Association of Thailand*, 90(9), 1703.
24. Preis, M., Woertz, C., Schneider, K., Kukawka, J., Broscheit, J., Roewer, N., & Breitkreutz, J. (2014). Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 86(3), 552-561.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.12.019>
25. Sahariah, P., & Másson, M. (2017). Antimicrobial chitosan and chitosan derivatives: A review of the structure–activity relationship. *Biomacromolecules*, 18(11), 3846-3868.
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.7b01058>
26. Salehi, S., & Boddohi, S. (2017). New formulation and approach for mucoadhesive buccal film of rizatriptan benzoate. *Progress in biomaterials*, 6, 175-187.
27. Shipp, L., Liu, F., Kerai-Varsani, L., & Okwuosa, T. C. (2022). Buccal films: A review of therapeutic opportunities, formulations & relevant evaluation approaches. *Journal of Controlled Release*, 352, 1071-1092.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.10.058>
28. Walkenström, P., Kidman, S., Hermansson, A. M., Rasmussen, P. B., & Hoegh, L. (2003). Microstructure and rheological behaviour of alginate/pectin mixed gels. *Food hydrocolloids*, 17(5), 593-603.
[https://doi.org/10.1016/S0268-005X\(02\)00119-4](https://doi.org/10.1016/S0268-005X(02)00119-4)
29. Wang, W., Xue, C., & Mao, X. (2020). Chitosan: Structural modification, biological activity and application. *International Journal of Biological*

- Macromolecules*, 164, 4532-4546.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.042>
30. Willetts, K. E., Ekangaki, A., & Eden, J. A. (2003). Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: A randomised controlled trial. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 43(2), 139-144. <https://doi.org/10.1046/j.0004-8666.2003.00039.x>
31. Yang, L., Paulson, A. T., & Nickerson, M. T. (2010). Mechanical and physical properties of calcium-treated gellan films. *Food Research International*, 43(5), 1439-1443.
32. Yarnell, E. (2016). Herbs for Motion Sickness. *Alternative and Complementary Therapies*, 22(2), 74-78. <https://doi.org/10.1089/act.2016.29049.eya>
33. Younes, I., & Rinaudo, M. (2015). Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. *Marine drugs*, 13(3), 1133-1174. <https://doi.org/10.3390/md13031133>
34. Zadeh, J. B., & Kor, N. M. (2014). Physiological and pharmaceutical effects of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) as a valuable medicinal plant. *European journal of experimental biology*, 4(1), 87-90.
35. Zhong, W., Zhu, J., Yi, J., Zhao, C., Shi, Y., Kang, Q., ... & Lu, J. (2022). Biochemical analysis reveals the systematic response of motion sickness mice to ginger (*Zingiber officinale*) extract's amelioration effect. *Journal of Ethnopharmacology*, 290, 115077. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115077>
36. Банг Ф., Цех Т., Геберт С. Kollicoat® МАЕ: порівняння трьох різних типів з точки зору процесу приготування та функціональних характеристик у складі кишковорозчинних покриттів. Фармацевтична газель / Pharmaceutical Industry review, 2021, №5 (88). <https://promoboz.com/journal/2021/5-88-october/kollicoat-mae-sravnenie->

[treh-razlichnyh-tipov-s-tochki-zreniya-protsesta-prigotovleniya-i-funktsionalnyh-harakteristik-v-sostave-kishechnorastvorimyh-pokrytij/](#)

37. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Державне підприємство: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. Т. 1. 1128 с.
38. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drlz.com.ua/>
39. Сайт Таблетки.юа <https://tabletki.ua/>
40. Компендіум.юа <https://compendium.com.ua/>
41. Kulazhenko Y.S., Butkevych T.A. Prospects for the pharmaceutical development of mucoadhesive buccal films. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: БЗ9 сучасний стан, проблеми та перспективи*: матер. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (1-2 листопада 2023 р., м. Харків). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 256-258 с.
42. Kulazhenko Y.S., Butkevych T.A., Polova Zh.M. Evaluation of some quality parameters of chitosan-based mucoadhesive buccal films. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 141-142.
43. Kulazhenko Y., Polova Zh., Butkevych T. Chitosan as a hydrophilic polymer for the development of mucoadhesive buccal films formulations. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ). Київ, 2023. С.302-303.

ДОДАТКИ

Список опублікованих за темою випускної кваліфікаційної роботи наукових праць:

1. Kulazhenko Y.S., Butkevych T.A. Prospects for the pharmaceutical development of mucoadhesive buccal films. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи*: матер. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (1-2 листопада 2023 р., м. Харків). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 256-258 с.
2. Kulazhenko Y.S., Butkevych T.A., Polova Zh.M. Evaluation of some quality parameters of chitosan-based mucoadhesive buccal films. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 141-142.
3. Kulazhenko Y., Polova Zh., Butkevych T. Chitosan as a hydrophilic polymer for the development of mucoadhesive buccal films formulations. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ). Київ, 2023. С.302-303.

30 років
ІПКФ

СЕРТИФІКАТ №170

засвідчує, що

Кулаженко Юлія Станіславівна

Взяв(ла) участь у Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

БЕЗПЕРЕРВНИЙ ПРОФЕСІЙНИЙ РОЗВИТОК ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: СУЧАСНИЙ СТАН, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

тривалістю 6 годин (0.2 кредита ЄКТС)

Досягнуті програмні результати навчання:

- Демонструвати інноваційність та лідерство у професійній діяльності, результатом яких є підвищення мотивації та здатності до навчання та професійного зростання.
- Здійснювати адаптацію та модифікацію існуючих наукових підходів до конкретних ситуацій професійної діяльності.

В.о. ректора
Національного фармацевтичного університету



Алла КОТВИЦЬКА

Директор Інституту
підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ

Олександр ПІМІНОВ

м. Харків, 01.11.2023



Ministry of Health of Ukraine
National University of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Technology of Drugs
Department of Industrial Technology of Drugs

Certificate No.56

This is to certify that

Kulazhenko Y. S.

has participated in the III International Scientific and Practical Conference

**"FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE FIELD OF
PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY" DEDICATED TO THE 100TH ANNIVERSARY
OF THE BIRTHDAY OF D. P. SALO**

November 24, 2023, Kharkiv, Ukraine

Vice-Rector for scientific and
pedagogical work of NUPh, prof.



Inna VLADYMYROVA



Antimicrobial preservatives are common in oral sprays (methylparahydroxybenzoate is employed in 9 MP, methylparaben – 6 L, propionic acid – 5 MP, sorbic acid – 3 MP, anhydrous ethanol – 1 MP).

The largest portion of identified excipients is dedicated to taste and odor modifiers. Sweeteners like sodium saccharin (present in 30 MP), sucralose (3 MP), sodium cyclamate (1 MP), acesulfame potassium (1 MP), refined sugar (3 MP), and sucrose (1 MP) are utilized. Essential oils, including peppermint (employed in 9 MP), lemon (7 MP), anise (6 MP), eucalyptus (4 MP), lime (4 MP), sage (3 MP), pineapple (1 MP), star anise (1 MP), and bitter orange (1 MP), are incorporated to enhance taste and aroma, providing a slightly irritating and cooling effect. Adjustments to taste and aroma are further achieved through the inclusion of levomenthol (menthol – 15 MP), cineole (eucalyptus – 9 MP), methyl salicylate (8 MP), and thymol (1 MP). Various flavorings like Cherry (3 MP), Mint (8 MP), Menthol (2 MP), and Lemon (1 MP) are found in the analyzed medicinal products.

Conclusions. Given the diverse array of excipients employed, a comprehensive experimental investigation becomes imperative in their selection. This ensures the harmonious combination of active and excipient elements, thereby guaranteeing the quality of the developing dosage form, rational technological methodologies, and specific storage conditions over a defined period.

CHITOSAN AS A HYDROPHILIC POLYMER FOR THE DEVELOPMENT OF MUCOADHESIVE BUCCAL FILMS FORMULATIONS

Kulazhenko Y., Polova Zh., Butkevych T.

Department of Pharmacy and industrial technology of drugs
Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine

Introduction. The development of a mucoadhesive pharmaceutical product depends not only on choosing an appropriate active substance capable of being absorbed through the inner cheek's mucous membrane, but also on finding a suitable polymer that satisfies all the criteria for mucoadhesive dosage forms.

The purpose of the study. To analyze scientific publications on the properties of chitosan, its ability to swell and form a hydrogel.

Research methods. Analysis of scientific publications data.

Results. 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

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 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 cm by 1.5 cm), a thickness of $1.94 \pm 0.02 \text{ mm}$, a pH of the buccal film's surface of 6.32 ± 0.03 and a swelling index of 2 (duration 60 min).