

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: **«ТЕХНОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СПРЕЮ ДЛЯ РОТОВОЇ**
ПОРОЖНИНИ З ОЛІЄЮ *CITRUS HYSTRIX*»

Виконала: здобувач вищої освіти 3 курсу, групи 118Б2Б
напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація, промислова фармація»
Мазур Наталія Миколаївна

Керівник: к. фарм. н. Буткевич Т. А.

Рецензент: к. фарм. н., доцент Мацькевич К. В.

Київ-2024 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.	3
ВСТУП.	4
Розділ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ОДЕРЖАННЯ СПРЕЇВ ДЛЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ З МЕТОЮ КОРЕКЦІЇ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури).	7
1.1. Оромукозні спреї – короткі відомості про лікарську форму та аналіз фармацевтичного ринку України.	7
1.2. Основи терапії пацієнтів хворих на протезний стоматит.	16
Резюме до розділу 1.	19
Розділ 2. ОБ’ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ВИКОРИСТАНІ МЕТОДИ.	20
Висновки до розділу 2.	22
Розділ 3. ТЕХНОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СПРЕЮ ДЛЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ З ОЛІЄЮ <i>CITRUS HYSTRIX</i> .	23
Висновки до розділу 3.	31
ВИСНОВКИ.	32
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.	33
ДОДАТКИ.	40
SUMMARY.	42

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЛЗ	-	Лікарський засіб
ЛФ	-	Лікарська форма
МЦ	-	Метилцелюлоза
ПГ	-	Пропіленгліколь
ПС	-	Протезний стоматит
РП	-	Ротова порожнина
ТН	-	Торгова назва

ВСТУП

Актуальність теми. Кількість стоматологічних хворих, що потребують встановлення знімних протезів невідмінно зростає. Ці стоматологічні конструкції можуть викликати подразнення як слизової оболонки, так і нервових рецепторів у ротовій порожнині. До того ж, основними споживачами знімних протезів є люди похилого віку, загальних стан здоров'я яких зачасти ускладнений такими станами як цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, ревматоїдним артритом тощо. Склад біоценозу їхньої ротової порожнини є зміненим, гігієна ротової порожнини та знімної конструкції часто недостатньою, загоєння раневих поверхонь слизової сповільне (внаслідок порушення імунної системи), що є факторами ризику для розвитку протезного стоматиту внаслідок патологічного розмноження *Candida albicans*, *Streptococcus aureus* та *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*. Ефірна олія *Citrus hystrix* проявляє високу антибактеріальну активність щодо зазначених збудників захворювання, тому її використання у якості активного інгредієнту при фармацевтичній розробці є доцільним.

Мета і завдання дослідження. Метою цієї роботи було провести технологічне дослідження з розробки спрею для ротової порожнини для застосування при такому стоматологічному захворюванні як протезний стоматит із олією кафір лайму *Citrus hystrix*.

Досягнення вказаної мети дослідження потребувало вирішення таких завдань:

- I. Здійснити літературний пошук, присвячений основним аспектам технологічної розробки оромукозних спреїв, у тому числі для застосування у стоматології для терапії протезного стоматиту.
- II. Визначити доцільність введення до рецептури розчину для спрею допоміжних речовин із груп розчинників, емульгаторів, консервантів та коригентів смаку.

III. Експериментально дослідити технологію одержання спрею для ротової порожнини із олією кафір лайму для застосування при протезному стоматиті.

Об'єкт дослідження.

Ефірна олія *Citrus hystrix* у поєднанні із різними групами допоміжних речовин.

Предмет дослідження.

Розробка та технологічне дослідження комбінованого розчину (мікроемульсії) для спрею для ротової порожнини із олією кафір лайму.

Було використано такі методи при виконанні випускної кваліфікаційної роботи: контент-аналіз; літературний пошук; оптична мікроскопія, визначення рН, вивчення стабільності зразків, визначення кількості розчину, що розпилюється із отвору насоса дозатора спрею для ротової порожнини на основі мікроемульсії.

Новизна та значення одержаних результатів. Розроблено рецептуру розчину (мікроемульсії) для застосування у вигляді спрею для ротової порожнини із олією кафір лайму для використання при протезному стоматиті.

Апробація результатів дослідження. Певні результати проведеного аналізу та експериментальних досліджень було апробовано на: Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2023» (м. Запоріжжя, Україна, 23-24.11.23 р.), а також науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (м. Київ, Україна, 19-20.12.23 р.).

Публікації. За матеріалами, які представлені у цій роботі нами було опубліковано 2 тези доповідей.

Структура роботи. Представлена робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків (до кожного розділу окремо та загальних до випускної

кваліфікаційної роботи), списку використаних джерел (які містять 50 найменувань), додатків та summary. Повний обсяг роботи – 43 сторінки, у ній подано 6 таблиць та 4 рисунка.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ОДЕРЖАННЯ СПРЕЇВ ДЛЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ З МЕТОЮ КОРЕКЦІЇ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури).

1.1. Оромукозні спреї – короткі відомості про лікарську форму та аналіз фармацевтичного ринку України

Одними із дуже затребуваних лікарських форм (ЛФ) для застосування у ротовій порожнині (РП) є спреї [46]. Спреї для ротової порожнини належать до групи оромукозних лікарських засобів (ЛЗ) за вимогами Державної фармакопеї України. Ця група препаратів являє собою рідини (за агрегатним станом), що призначенні для застосування у РП за допомогою спеціального присторою – насос-дозатора, який утворює потік ЛФ під час механічного натискання [40, 46]. Розробка оромукозних спреїв спрямована на підвищення комплаєнсу пацієнтів до лікування. Ці препарати швидко вивільняють активні інгредієнти в РП, усуваючи необхідність запивати їх водою під час застосування. Вказані аспекти підвищують їхню привабливість для педіатричних та геріатричних пацієнтів, які потребують частого або негайного лікування [35].

Використання спреїв для РП має переваги у порівнянні з іншими оромукозними ЛФ: за рахунок перебування активних речовин у іонно-молекулярному стані (розчиненому) або у вигляді тонкодиспергованого порошку чи мікроемульсії досягається високий рівень терапевтичної дії, оскільки у такому вигляді діючі речовини легко проникають на слизову. До того ж флакон є герметично закупореним, і евакуація вмісту (доза) не порушує його герметичність, що знижує ризик мікробної контамінації готового продукту. Розпилюючий пристрій – насос-дозатор забезпечує точність дозування, зручність використання ЛЗ [46]. Сухість рота не буде

створювати труднощі для адсорбції діючих речовин, адже спреї не потребують слини для їхнього розчинення [26]. Оромукозні ЛЗ містять менше дозування активних інгредієнтів, порівняно з оральними формами випуску ЛЗ, що є економічно вигідним, до того ж найменування різних груп допоміжних речовин (і взагалі їхня наявність у складі рецептури) є не великим, що знижує ризик виникнення побічних реакцій [35] .

З технологічної точки зору, процес виробництва розчину для застосування у вигляді спрею підпорядковується загальним правилам виготовлення ЛЗ з рідким дисперсійним середовищем. Підбір допоміжних речовин має на меті не тільки забезпечити необхідні технологічні параметри ЛФ, а й стабільність та безпечність ЛЗ протягом усього терміну його придатності.

Аналіз асортименту зареєстрованих на фармацевтичному ринку України ЛЗ у формі спрею для РП показав, що їхня частка дуже низька (0,5 % від усіх зареєстрованих ЛЗ) [41]. Станом на 1 листопада 2023 року зареєстрованими є 55 позицій 46 торгових назв (ТН) ЛЗ. Виробниками даної продукції є компанії із 10 країн світу, зокрема, найбільшу частку на ринку займають саме вітчизняні препарати (32 позиції – 28 ТН ЛЗ), а саме 60,9 % (рис. 1.1.).

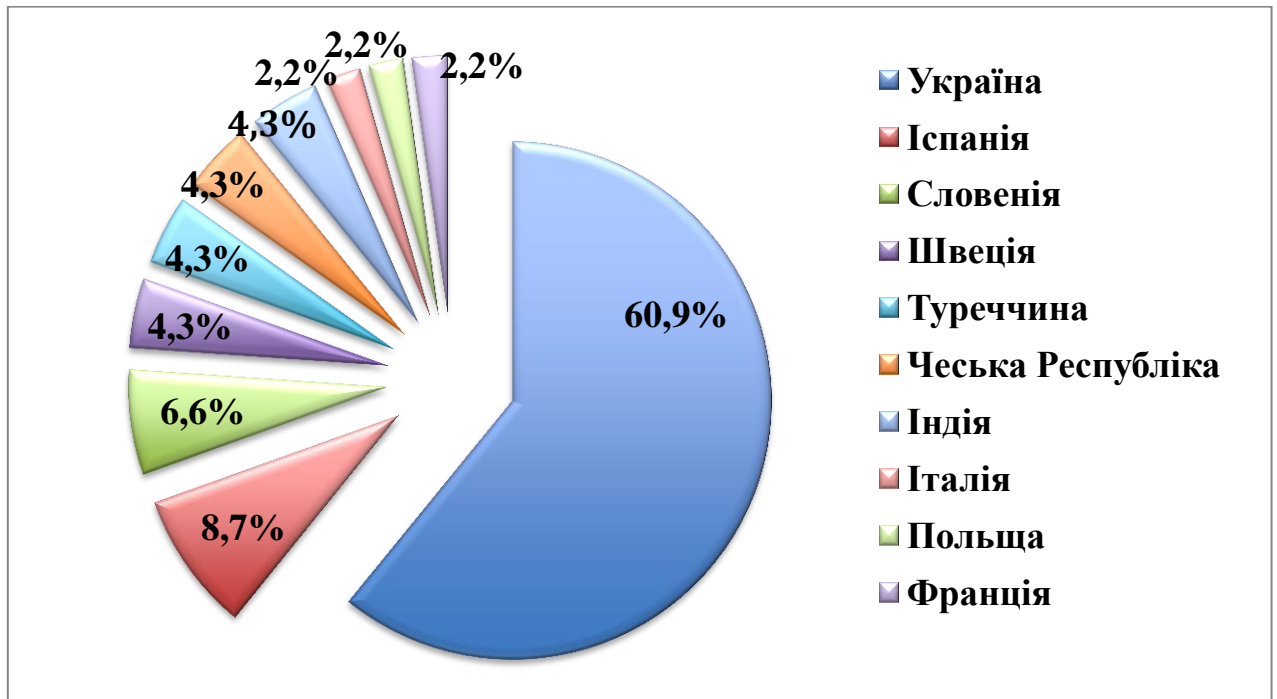


Рис. 1.1. Розподіл виробників спреїв для ротової порожнини за країною розташування виробничого підприємства

11 українських фармацевтичних компаній постачають на вітчизняний фармацевтичний ринок ЛЗ у формі випуску – спреї для РП (табл. 1.1.). Лідером за кількістю найменувань випускаємої продукції є ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», яка постачає на ринок 7 ТН ЛЗ. Також, варто згадати такі виробничі потужності як АТ «Стома» (3 ТН ЛЗ), АТ «Фармак» (3 ТН ЛЗ), ПрАТ «Віола» (3 ТН ЛЗ), ТОВ «Мікрофарм» (3 ТН ЛЗ). Решта компаній (ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна» – по 2 ТН ЛЗ, ПрАТ «Технолог», ТОВ НВФ «Мікрохім», ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс» (спільно із ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я») – по 1 ТН ЛЗ).

Вітчизняні виробники ЛЗ у формі спрею для ротової порожнини

№ з/п	Підприємство-виробник	ТН ЛЗ
1	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»	Ангілекс-Здоров'я, Бетайод Плюс, Інгаліпт-Здоров'я, Пропосол-Здоров'я, Інгаліпт-Здоров'я Форте, Грипоцитрон Лор, Інгаліпт-Здоров'я Форте 3 Ромашкою
2	АТ «Стома»	Гексосепт®, Пропосол-КМ, Тонзихелп
3	АТ «Фармак»	Зіпелор®, Зіпелор® Форте, Хепілор
4	ПрАТ «Віола»	Ангілор, Екстралор, Лоргекс
5	ТОВ «Мікрофарм»	Інгаліпт-Н, Лорангін, Пропосол-Н
6	ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»	Гландум, Тонзилекс
7	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»	Сангіва®, Целіста®
8	Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна»	Фарисіл спрей від болю у горлі, Фарі Верде
9	ПрАТ «Технолог»	Лоролік
10	ТОВ НВФ «Мікрохім»	Строндекс
11	ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс» (спільно із ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»)	Тантіверт

Іноземні підприємства-виробники пропонують споживачеві 30,1 % зареєстрованих на ринку ЛЗ у формі спреїв. Як таких лідерів серед них немає, адже усі постачають на ринок від 4 (підприємства Іспанії) до 1 (підприємства Італії, Польщі та Франції) ТН ЛЗ (табл. 1.2.).

Таблиця 1.2

Іноземні виробники ЛЗ у формі спрею для ротової порожнини

№ з/п	Підприємство-виробник, країна	ТН ЛЗ
1	Лабораторіум Санітатіс С.Л., Іспанія	Ангі.Нет® Спрей
2	Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія	Ангіноваг
3	Спільне виробництво Лабораторіум Санітатіс, С.Л., Іспанія / Лабораторіо Ечеварне, С.А., Іспанія / Мікро-Біос, С.Л., Іспанія	Декатилен Оріс
		Тевалор-Тева Бензидамін
4	Спільне виробництво Лек Фарм. комп. д.д., Словенія / Лабораторія Кваліфар НВ, Бельгія	Лідоксан Лимон Спрей
		Лідоксан Ментол Спрей
5	КРКА, д.д., Словенія	Септолете® Тотал
6	АйСіПіЕй Хелс Продактс Лімітед, Індія	Мілістан Фаринго
		Мілістан Фаринго Форте
7	АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санаї ве Тіджарет А.Ш., Туреччина	Фортеза
8	Дева Холдинг А.С., Туреччина	Хелпекс® Лар
9	Тева Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка	Йокс-Тева
		Стопангін
10	МакНіл АБ, Швеція	Нікоретте® Свіжа М`Ята

		Нікоретте® Фруктово-М'ятний
11	Азіенде Кіміке Ріуніте Анжеліні Франческо А.К.Р.А.Ф. С.п.А., Італія	Тантум Верде®
12	АйСіЕн Польша Жешув Ес.Ей., Польща	Т-Септ®
13	Дельфарм Орлеан, Франція	Гексорал®

Згідно АТХ класифікації на ринку наявні 5 груп препаратів різних підгруп. Найбільша частка припадає на групу R02 «Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла» (19 ТН ЛЗ) та групу A01A «Засоби для застосування у стоматології» (21 ТН ЛЗ) (табл. 1.3). Зареєстрованими є представники трьох підгруп засобів для застосування у стоматології: A01AB11 (Пропосол-Здоров'я, Пропосол-КМ, Пропосол-Н), A01AB12 (Гексорал, Гексосепт), A01AD02 (Ангі.Нет® спрей, Гландум, Декатилен Оріс, Зіпелор®, Зіпелор® Форте, Мілістан Фаринго, Мілістан Фаринго Форте, Т-Септ®, Тантіверт, Тантум Верде®, Тевалор-Тева Бензидамін, Тонзихелп, Фарисіл Спрей Від Болю У Горлі, Фарі Верде, Фортеза, Хелпекс® Лар). Групу R02 теж представлено у трьох підгрупах: R02A (Лідоксан Лимон Спрей, Лідоксан Ментол Спрей), R02AA20 (Ангілекс-Здоров'я, Ангілор, Ангіноваг, Бетайод Плюс, Грипоцитрон Лор, Екстралор, Інгаліпт-Здоров'я, Інгаліпт-Здоров'я Форте, Інгаліпт-Здоров'я Форте з Ромашкою, Інгаліпт-Н, Йокс-Тева, Лорангін, Лоргекс, Лоролік, Сангіва®, Септолете® Тотал, Тонзилекс, Хепілор, Стопангін), R02AX03 (Септолете® Тотал).

Розподіл зареєстрованих на ринку України ЛЗ у формі спреїв для ротової порожнини за АТХ класифікацією

№ з/п	МНН ЛЗ	Зареєстровані ЛЗ у формі випуску – спреї для ротової порожнини			
		Вітчизн. в-цтво	Іноз. в-цтво	К-сть	%
A01AB11 «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології. Різні препарати»					
1	Propolis*	3	-	3	6,5
A01AB12 «Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології. Гексетидин»					
2	Hexetidine	1	1	2	4,2
A01AD02 «Інші засоби для місцевого застосування в стоматології»					
3	Benzydamine	7	7	14	30,4
4	Comb drug	-	1	1	2,1
R02A «Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла»					
5	Comb drug	-	2	2	4,2
R02AA20 «Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла. Різні антисептики»					
6	Comb drug	15	3	18	40,0
7	Hexetidine	-	1	1	2,1
R02AX03 «Інші препарати, які застосовуються при захворюваннях горла. Бензидамін»					
8	Comb drug	-	1	1	2,1
N07BA01 «Засоби, що застосовуються при нікотинівій залежності. Нікотин»					
9	Nicotine	-	2	2	4,2
D08AJ «Антисептичні і дезінфікуючі засоби. Сполуки четвертинного					

амонію»					
10	Myramistin*	1	-	1	2,1
G04BE03 «Засоби, що застосовуються у разі еректильної дисфункції. Силденафіл»					
11	Sildenafil	1	-	1	2,1
Всього:		28	18	46	100

Звичайно, фармацевтична розробка ЛЗ розпочинається із всебічного вивчення властивостей носія терапевтичного ефекту – активного інгредієнту (-тів), і саме ґрунтуючись на їхніх результатах і здійснюється вибір найменувань та експериментальний підбір кількостей допоміжних речовин з певними властивостями.

Оскільки ЛФ є розчином (суспензією, емульсією) за агрегатним станом, то для її одержання використовують такі групи допоміжних речовин, як розчинники, солюбілізатори, буферні розчини та стабілізатори (за необхідності), коригенти смаку, консерванти та ін. групи у разі потреби [43].

Зареєстровані на ринку України спреї для РП також підлягали аналізу за вмістом допоміжних речовин. Було визначено, що вони містять основні їхні групи.

У якості розчинників, що формують систему з рідким дисперсійним середовищем використовують воду очищену (38 ЛЗ) та етанол 96 % (42 ЛЗ), дуже часто ЛЗ містять їхні комбінації. При наявності у складі рецептури погано розчинних у основному розчиннику компонентів до складу рецептурних формулювань вводять солюбілізатори (гліцерин – 32 ЛЗ, полісорбат-20 – 17 ЛЗ, полісорбат-80 – 8 ЛЗ, пропіленгліколь – 6 ЛЗ, макрогол гліцерилгідроксистеарат – 3 ЛЗ, олія рицинова поліетоксильована – 3 ЛЗ, макрогол-400 – 1 ЛЗ, полоксамер 407 – 1 ЛЗ). Варто зазначити, що частина солюбілізаторів також виконують функцію згущувачів дисперсної

системи, адже для оромукозного ЛЗ (спрею для РП) важливо затримуватися на поверхні слизової протягом певного часу.

Також важливим є надання розчину певного значення рН, адже аплікація відбувається на слизову оболонку, що чутлива до зміни кислотності ЛЗ. Окрім цього буферні розчини запобігають проходженню гідролітичних реакцій, слугуючи також і стабілізаторами системи (натрію цитрат – 2 ЛЗ, складовими буферу є кислота фосфорна – 1 ЛЗ, трометамол – 1 ЛЗ). Певний рівень рН забезпечують кислота лимонна моногідрат (7 ЛЗ), натрію бікарбонат (1 ЛЗ). Стабілізувати розчин активних інгредієнтів, що легко піддаються гідролізу можна за допомогою кислоти хлористоводневої (3 ЛЗ), натрію гідроксиду (2 ЛЗ) та натрію гідрокарбонату (13 ЛЗ), що звісно, також впливають на значення рН розчину. Введення антиоксидантів знижує процес окиснення діючої речовини (кальцію-натрію едетат – 1 ЛЗ)

До складу спреїв для РП часто входять антимікробні консерванти (метилпарагідроксибензоат – 9 ЛЗ, метилпарабен – 6 ЛЗ, кислота пропіонова – 5 ЛЗ, кислота сорбінова – 3 ЛЗ, етанол безводний – 1 ЛЗ).

Певно найбільшу частку з усіх визначених допоміжних речовин займають коригенти смаку та запаху ЛФ. Як підсолоджувачі використовують сахарин натрію – 30 ЛЗ, цукралозу – 3 ЛЗ, натрію цикламат – 1 ЛЗ, калію ацесульфам – 1 ЛЗ, цукор-рафінад – 3 ЛЗ, сахарозу – 1 ЛЗ. Широко застосовуваними є ефірні олії – м'яти перцевої (9 ЛЗ), лимонна (7 ЛЗ), анісова (6 ЛЗ), евкаліптова (4 ЛЗ), лайму (4 ЛЗ), шавлії (3 ЛЗ), ананасова (1 ЛЗ), бадьяну (1 ЛЗ), квітів гіркокого апельсину (1 ЛЗ). Лемоментол (ментол) – 15 ЛЗ, цинеол (евкаліптол) – 9 ЛЗ, метилсаліцилат – 8 ЛЗ, тимол – 1 ЛЗ, вводять до складу спреїв для РП задля коригування смакових та ароматичних якостей ЛЗ, окрім цього вони мають злегка подразнюючий та охолоджуючий ефекти. Аналізовані ЛЗ містять наступні ароматизатори: «Вишня» (3 ЛЗ), «М'ята» (8 ЛЗ), «Ментол» (2 ЛЗ), «Лимон» (1 ЛЗ).

Широке різноманіття використовуваних допоміжних речовин спонукає до детального експериментального дослідження з їхнього вибору, адже комбінація «активна-допоміжна речовини» забезпечують якість розроблюваної ЛФ, вибір раціональних технологічних прийомів (параметрів процесів), певних умов зберігання ЛЗ протягом визначеного часу.

1.2. Основи терапії пацієнтів хворих на протезний стоматит

Кількість стоматологічних хворих, що потребують встановлення знімних протезів невинно зростає. Це пов'язано із надзвичайною поширеністю різноманітних стоматологічних захворювань, прогресуючим старінням населення, недотриманням або неякісним проведенням гігієни порожнини рота та знімної конструкції, наявністю супутніх захворювань пацієнтів країн, де прослідковується тенденція до збільшення середньої тривалості життя [45].

Знімні стоматологічні протези можуть викликати подразнення як слизової оболонки, так і нервових рецепторів у ротовій порожнині. Різні види протезів можуть мати негативний вплив на слизову (токсично-алергічний та травматичний), що сприяє прикріпленню шкідливих мікроорганізмів та їхньому розмноженню. У ротовій порожнині мешкає понад тридцять видів різних бактерій, що існують у певній рівновазі, зміни якої призводять до розвитку запальних та інфекційних захворювань. Знімні стоматологічні протези можуть нести ризик колонізації груп мікроорганізмів, а недостатня гігієна ротової порожнини сприяє їхньому активному розмноженню. Саме у такому вигляді колонії є стійкішими до впливу терапії антибактеріальними ЛЗ [38]. Оскільки основними споживачами знімних протезів є люди похилого віку, загальних стан здоров'я яких зачасти ускладнений такими станами як цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи (наприклад, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба), високий рівень

психоемоційного напруження, захворювання шлунково-кишкового тракту, ендотеліальна дисфункція, ревматоїдний артрит, склад біоценозу ротової порожнини у них є зміненим, що також є фактором ризику для розвитку протезного стоматиту (ПС) [11, 18, 25, 38]. До того ж, загоєння раневої поверхні слизової, у хворих на цукровий діабет є сповільненим, що пов'язане із порушеннями імунної системи [3].

Клінічними ознаками ПС є катаральний запальний процес, гіперплазія епітелію, вогнищева гіперемія, у рідких випадках декубітальні виразки (раневі поверхні) слизової [38, 39], що супроводжуються болем, свербіжем або печінням, неприємним запахом з ротової порожнини [9, 30]. Прогресування захворювання слизової оболонки рота внаслідок використання знімних протезів спостерігається у значної кількості пацієнтів – від 15 до 70 % хворих [45].

Збудниками ПС є гриби *Candida*, зокрема *Candida albicans* [3, 9, 12, 18, 38], *Streptococcus aureus* та *Streptococcus mutans* [30, 38], *Staphylococcus aureus* [29].

Етіологічними чинниками розвитку ПС є три групи факторів: травматичні (неправильне прилягання протезів, а також хіміко-токсичний вплив матеріалу), інфекційні (патологічне розмноження мікроорганізмів), гігієнічні [9, 30, 45].

Для терапії ПС на сьогодні існують декілька шляхів, які у комбінації дозволяють досягти бажаного ефекту:

- ретельна гігієна порожнини рота та знімної протезної конструкції (використання спеціальних паст, ферментативних очисників, щіток);
- терапія супутніх захворювань;
- у разі виявлення зон підвищеного тиску необхідною є корекція або виготовлення нового протезу;
- терапія клінічних проявів ПС: із використанням аплікацій мазі тіотриазоліну у концентрації 2 % у поєднанні з пероральним прийомом

триметазидину або тіотриазоліну, або без них; застосування вакуум-терапії у поєднанні із ЛЗ соєвих ізофлавононів «ЕКСО»; прийом вітамінно-мінеральних комплексів, з високим вмістом вітаміну С; локальне нанесення гелю «Dentaid Херос»; застосування таблеток «Ністатину»; препаратів кетоконазолу; використання льодяників «Тантум Верде» (спільне виробництво П'єр Фабр Медікаман Продюксьон та Азіенде Кіміке Ріуніте Анжеліні Франческо А.К.Р.А.Ф. С.п.А., Італія), таблеток «Альтан» (виробник ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна), льодяників «Лісобакт ДУО» (виробник Босналек д.д., Боснія і Герцеговина) та Коензиму Q-10 [9, 11, 14, 38, 39]. Дуже часто використання протигрибкових препаратів (проти основного збудника протезного стоматиту – *Candida albicans*) призводить до виникнення небажаних побічних ефектів. Наприклад, амфотерицин В і флуцитозин є нефротоксичними, гепатотоксичними, місцеві імідазоли можуть мати гепатотоксичний вплив, до того ж вони протипоказані у одночасному застосуванні з багатьма найменуваннями ЛЗ, оскільки взаємодіють з ними, вориконазол може негативно впливати на функціонування очей, призводить до світлочутливості, погіршення зору тощо [22];

- використання хімічно синтезованих активних інгредієнтів для терапії ПС у хворих на цукровий діабет може бути нераціональним з огляду на велику кількість постійно використовуваних ЛЗ даною групою пацієнтів (для зниження рівня цукру у крові, корегування ліпідного обміну тощо). У таких випадках застосування рослинних засобів є доцільним: препарати на основі *Echinacea purpurea* [3], таблетки «Квертин» (виробник ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) [11], препарати на основі ефірних олій [13].

Пошуки шляхів терапії ПС, особливо у хворих на цукровий діабет є актуальним завданням стоматологічної та фармацевтичної науки.

Резюме до розділу 1:

1. Знімні стоматологічні протези можуть нести ризик розвитку так званого ПС внаслідок травматичного впливу знімної конструкції, недостатньої гігієни ротової порожнини, інфекційного патологічного розвитку мікроорганізмів.
2. Спреї для РП як оромукозні ЛЗ є популярною та затребуваною формою випуску ЛЗ для застосування у стоматології.

Певні результати проведеного аналізу та експериментальних досліджень було опубліковано [49, 50]:

1. Н.М. Мазур, Т.А. Буткевич, Ж.М. Полова. Аналіз фармацевтичного ринку України за сегментом спреїв для ротової порожнини. *Запорізький фармацевтичний форум – 2023: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Запоріжжя. 23-24 листопада 2023 року).* Запоріжжя: Видавництво ЗДМФУ, 2023. С. 84.

2. Mazur N., Polova Zh., Butkevych T. Analysis of the composition of registered on the Ukrainian market medicinal products in the form of oral sprays. *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.301-302.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ВИКОРИСТАНІ МЕТОДИ

Аналізуючи складові компоненти наявних на фармацевтичному ринку ЛЗ у формі випуску – спрей для РП було виокремлено найбільш використовувані представники різних груп допоміжних речовин, використання яких є необхідним для забезпечення не тільки фармако-технологічних та фізичних властивостей ЛФ, а й рівня терапевтичного ефекту, за рахунок створення композиції необхідної густини, краплі якої при розприскуванні за допомогою насосу-дозатора будуть затримуватися на поверхні слизової оболонки РП.

У якості активного інгредієнту обрано сировину рослинного походження, ефірну олію свіжої шкірки кафір лайму – *Citrus hystrix*.

До її складу входять монотерпенові вуглеводні (лімонен, β -пінен, сабінен), оксигеновані монотерпени (цитронеллал, терпінен-4-ол) та сесквітерпенові вуглеводні [16, 31]. Основними компонентами є лімонен та β -пінен, вміст яких сягає до 26 % та 24 % відповідно [27]. У літературі зустрічаються припущення, що використання ефірної олії кафір лайму може бути актуальним у якості антимікробних агентів проти традиційно стійких штамів мікроорганізмів, завдяки високому вмісту у ній терпенових компонентів [5, 8].

Ефірна олія *Citrus hystrix* проявляє високу антибактеріальну активність щодо грампозитивних, та помірну щодо грамнегативних мікроорганізмів. Це можна пояснити тим, що за хімічним складом клітинна стінка грамнегативних мікроорганізмів містить велику кількість фосфоліпідів та ліпополісахаридів, які у свою чергу обмежують проникність гідрофобних молекул ефірних олій. Грампозитивні мікроорганізми містять велику кількість пептидоглікану у складі їхньої клітинної стінки, що полегшує її проходження молекулами гідрофобних речовин [2, 23, 31].

Оскільки спрей для РП пропонується для використання при ПС, то звісно ж, у першу чергу при виборі ефірної олії аналізували рівень її бактерицидної дії щодо збудників захворювання. Так, у літературі містяться відомості результатів проведених досліджень визначення антибактеріальної активності ефірної олії кафір лайму *Citrus hystrix* щодо штамів *Streptococcus aureus* [5, 31, 33], *Streptococcus mutans* [4, 7, 21, 24, 36, 37], *Candida albicans* [6, 17, 20, 27, 28, 34], *Staphylococcus aureus* [1, 8, 17, 29, 32]. Цікавим є те, що ріст *Candida albicans* пригнічується більш ефективно у порівнянні із кетоконазолом при використанні ефірної олії кафір лайму в концентрації 1% [1].

Спираючись на дані літератури та результати аналізу спреїв для РП за їхнім складом нами було обрано допоміжні речовини, та сформовано складові експериментальних зразків.

ЛФ готували за загальними правилами виговлення при кімнатній температурі. Одержаний спрей був мікроемульсією, дисперсню (олійну) фазу якого формувала суміш ефірної олії *Citrus hystrix* у 96 % етанолі, і полісорбату-80. Складовими водної фази були цукралоза, консервант (пропілпарабен) та метилцелюлоза (МЦ), пропіленгліколь (ПГ) розчинені у воді очищеній. Гомогенізацію сумішей здійснювали у високошвидкісному гомогенізаторі при 10000 об/хв ротора (насадки).

Одержану ЛФ досліджували за показниками якості: органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах, можлива поява седиментаційних частинок чи розшарування), оптичної мікроскопії, термічної стабільності, рН та кількістю розчину, що розпилюється із отвору насос-дозатора.

Висновки до розділу 2

1. Обґрунтовано вибір ефірної олії кафір лайму як активного інгредієнту розроблюваної ЛФ.

2. Спрей для РП у вигляді мікроемульсії одержували із такими допоміжними речовинами: вода очищена (основний розчинник), ПГ (співрозчинник, стабілізатор, підвищувач в'язкості середовища), МЦ (гелеутворювач), цукралоза (підсолоджувач), пропілпарабен (консервант), 96% етанол (розчинник ефірної олії кафір лайму), полісорбат-80 (емульгатор).

РОЗДІЛ 3

ТЕХНОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СПРЕЮ ДЛЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ З ОЛІЄЮ *CITRUS HYSTRIX*

З огляду на фізико-хімічні властивості ефірної олії *Citrus hystrix* її введення у рецептуру здійснювали у вигляді розчину у 96 % етанолі. Введення до водної фази МЦ обумовлене бажаним одержанням так званого «гель-ефекту» для зниження швидкості розшарування емульсії через підвищення в'язкості дисперсійного середовища [42]. До того ж, введення у рецептуру неводного гідрофільного співрозчинника також позитивно впливає на стабільність розроблюваного засобу протягом зазначеного терміну [44]. Кількісний вміст полісорбату-80 розраховували згідно рекомендацій Настанови [48], а також змінювали рекомендовану кількість у більшу сторону. МЦ виконувала також і функцію емульгатора, адже її розчин є одним із рекомендованих для одержання стабільних систем емульсійного типу [48].

Складові експериментальних зразків наведено нижче (табл. 3.1.).

Таблиця 3.1.

Склад експериментальних зразків спрею для ротової порожнини на основі мікроемульсії

Компоненти пропису	№. 1	№. 2	№. 3	№. 4	№. 5	№. 6
Ефірна олія <i>Citrus hystrix</i>	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Полісорбат-80	0,3	0,9	0,6	0,6	0,3	0,9
Етанол 96%	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Цукралоза	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Метилцелюлоза	-	0,02	0,2	0,1	-	0,05

Пропіленгліколь	3,0	3,0	1,0	-	1,0	-
Пропілпарабен	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Вода очищена	До 30,0					

Як видно із даних таблиці 3.1., у досліджуваних зразках варіювала кількість емульгатора, деякі з них не містили МЦ та ПГ.

Технологія одержання мікроемульсії полягала у наступному: до відваженого на аналітичних терезах етанолу 96% додавали необхідну кількість ефірної олії кафір лайму, відповідну кількість полісорбату-80, а після перемішування ще 1 мл води очищеної. У окремій ємності готували розчин цукралози, пропілпарабену, ПГ та МЦ у воді очищеній. До олійної фази поступово додавали водну, постійно перемішуючи вміст ємності, надалі суміш підлягала гомогенізуванню у високошвидкісному гомогенізаторі.

Одержану мікроемульсію (по 10 мл зразків) оцінювали візуально відразу після приготування, а також:

- поміщали в термостат (42°C) на 7 діб, далі у холодильник (8-10°C) на 7 діб, витримували 3 доби при температурі 20-22°C;
- окремо витримували протягом 30 днів за температури холодильної камери (5°C), кімнатної температури (20°C), у термостаті (40°C);
- піддавали різким коливанням температури, проводили заморожування (температура -10°C) та різке нагрівання (температура +45 °C) [44].

Спостерігали за появою або відсутністю розшарування, утворення седиментації, гелеутворення тощо (табл. 3.2.).

Досліджувані зразки № 3 та 4, були занадто густими відразу після приготування, за зовнішнім виглядом нагадували гелеподібну масу, а після проходження термічних тестів визначення стабільності розшарувалися утворюючи 2 окремі системи – прозору рідину та желеподібні включення. Досліджуваний зразок № 6 не зберігав стабільності після його витримання

протягом 30 днів за температури холодильної камери (5°C), маса загусала, що унеможливило її евакуацію проходженням через отвір насосу дозатора. Тому, нами зроблено висновок, що використання МЦ у кількості 0,17-0,67 % є надмірним.

Таблиця 3.2.

Стабільність експериментальних зразків спрею для ротової порожнини на основі мікроемульсії

Зразок	I	II	III	IV	V
1	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
2	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
3	Розшарування	Розшарування	Розшарування	Розшарування	Розшарування
4	Розшарування	Розшарування	Розшарування	Розшарування	Розшарування
5	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
6	Стабільний	Згущення	Стабільний	Стабільний	Стабільний

Примітка: I – стан зразків, які підлягали визначенню їхньої термічної стабільності (стандартна методика: поміщали в термостат (42°C) на 7 діб, далі у холодильник (8-10°C) на 7 діб, витримували 3 доби при температурі 20-22°C), II – стан зразків, які витримували протягом 30 днів за температури холодильної камери (5°C), III – стан зразків, які витримували протягом 30 днів за кімнатної температури (20°C), IV – стан зразків, які витримували протягом 30 днів за 40°C у термостаті, V – стан зразків, які піддавали різким коливанням температури, проводили заморожування (температура -10°C) та різке нагрівання (температура +45 °C).

Стабільні зразки піддавали дослідженню на визначення рівня їхнього рН (табл. 3.3.). Вимірювання проводили безпосередньо у рідині

експериментального зразку. Відомо, що норма рН ротової рідини становить 6,80-7,40 [47]. Результати Čanković et al. (2017) вказують на те, що ПС внаслідок наявності *Candida albicans* у мікробіоті, а також поєднання із факторами нічного носіння або великого віку змінного протезу, призводять до зниження значення рН ротової рідини, а саме показнику нижче 6,5 [10]. Також, дані щодо кислого рН ротової рідини при ПС повідомляються у літературних оглядах і дослідженнях [15, 19]. Тому, важливим параметром якості розроблюваної ЛФ було значення рН у межах 7,0-7,4. Усі три зразки мали значення рН у межах норми, та не потребували введення буферних агентів для його корегування.

Таблиця 3.3.

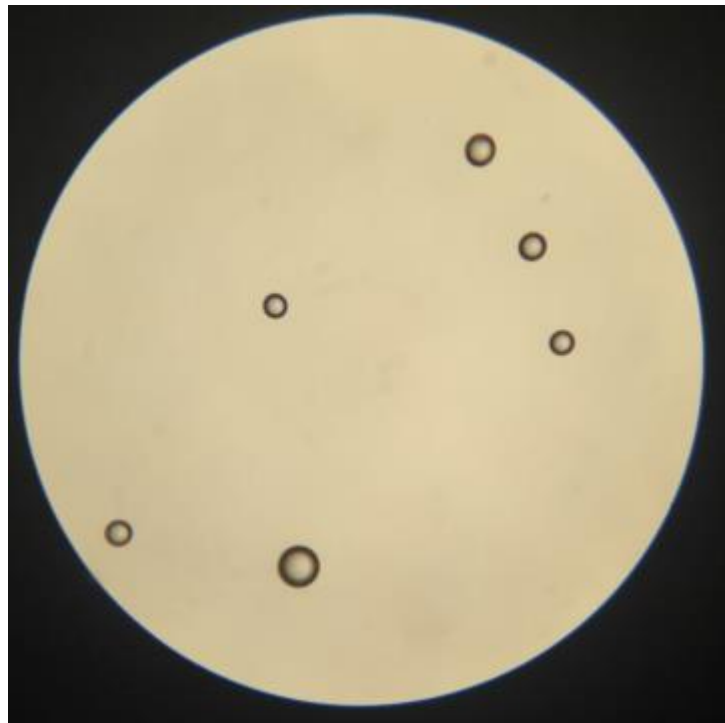
Значення рН експериментальних зразків спрею для ротової порожнини на основі мікроемульсії

Зразок	рН
1	7,39
2	7,18
5	7,09

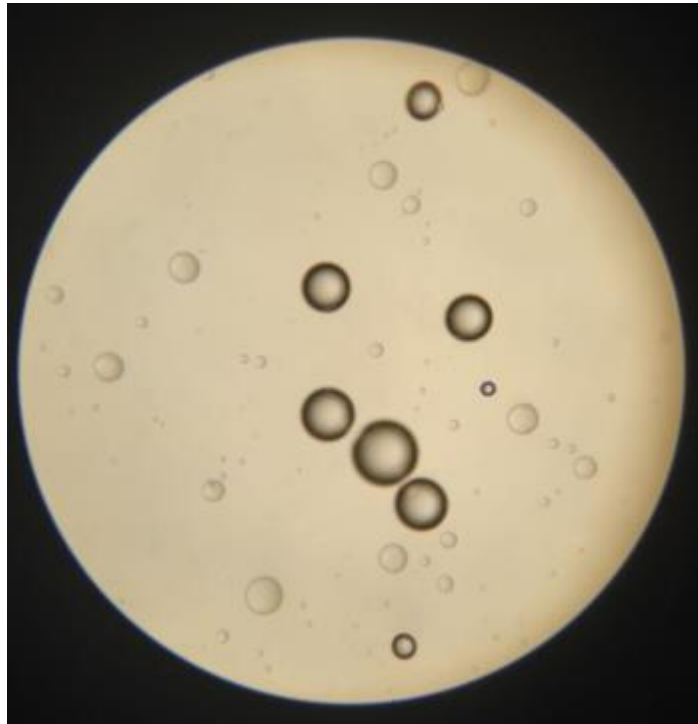
Обрані для подальшого дослідження експериментальні зразки спрею для РП на основі мікроемульсії піддавали оптичній мікроскопії при загальному збільшенні окуляра та об'єктива у 100 разів (рис. 3.1).



Зразок № 1



Зразок № 2



Зразок № 5

Рис.3.2. Оптична мікроскопія експериментальних зразків спрею для ротової порожнини на основі мікроемульсії

Зразки № 1 та 2 мали більш рівномірний розподіл крапель олійної фази у гідрофільному дисперсійному середовищі і були обрані для подальшої роботи. На мікрофотографії зразку № 5 спостерігали наявність крапель олії незахищених шаром емульгатора, величина крапель дуже варіювала, подекуди була досить великою, що прогнозовано може призвести до закупорення розпилювача насосу дозатора.

Наступним етапом дослідження було визначення кількості розчину, що розпилюється із отвору насосу дозатора. У якості первинної упаковки обрано скляний контейнер темного скла місткістю 30,0 із пластмасовою насадкою довжиною 20 мм, діаметр отвору для розпилення якої становить 1 мм (рис. 3.2.).



Рис. 3.2. Первинна упаковка (скляний контейнер із пластмасовою насадкою) для спрею для ротової порожнини на основі мікроемульсії

Кількість розчину (мікроемульсії), що розпилювалася при натисканні до упору насадки з отвору вимірювали зважуючи на аналітичних терезах контейнер до розпилення та після (зважування проводили щоразу після кожних 10 розприскувань до кількості 200 натискань насосу-дозатора). Різницю у вазі вважали кількістю розпиленого вмісту контейнера. Препаратом порівняння слугувала вода очищена. У випадку досліджуваних експериментальних зразків, кількість одноразового розпилення була вищою за воду очищену, що можна пояснити різницею у значенні густини порівнюваних рідин, яка впливає на їхній потік через отвір насадки. В середньому, кількість розпиленого розчину для зразку № 1 була 6,27 мг за 10 розприскувань (відповідно 0,627 мг за одне розприскування), для зразку № 2 – 7,97 мг за 10 розприскувань (відповідно 0,797 мг за одне розприскування) та 5,07 мг води очищеної евакуйовувалося за 10 натискань насосу-дозатора (0,507 мг за одне розприскування). Як видно із даних рис. 3.3., для зразку № 2 характерним є менше коливання у кількості розчину, що розпилюється із

отвору насосу дозатора, тому нами обрано саме цей склад спрею для РП на основі мікроемульсії.

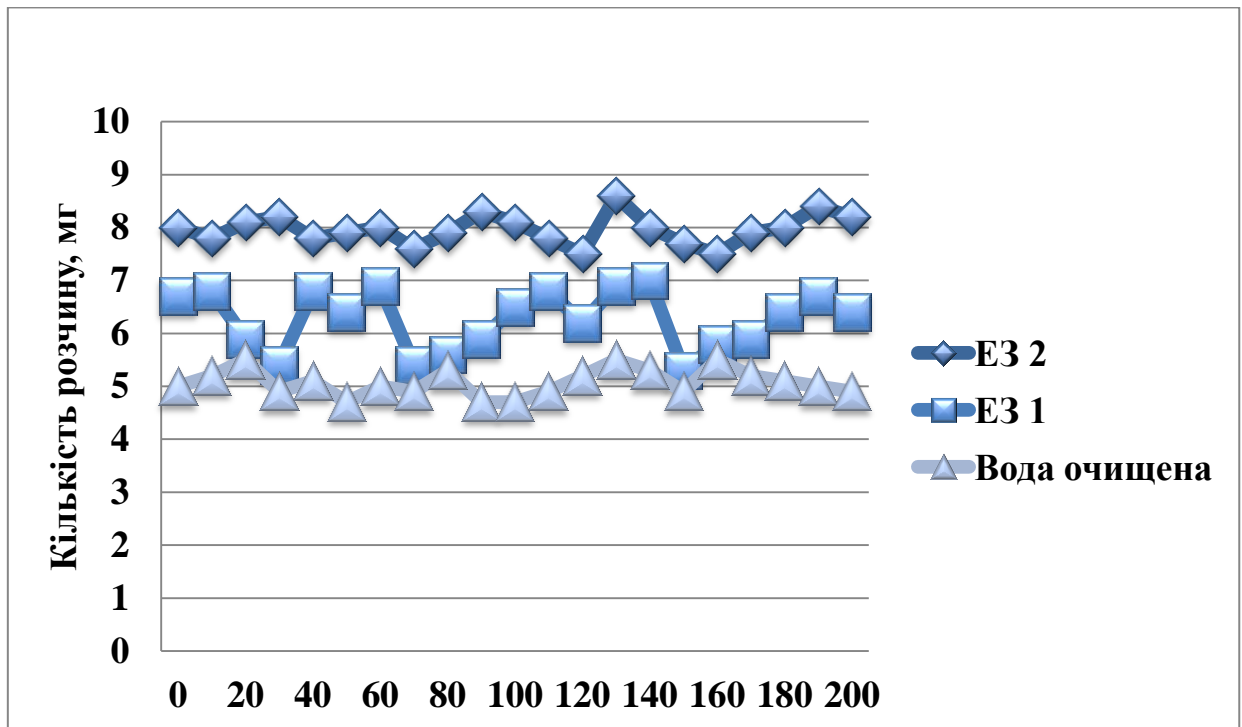


Рис. 3.3. Кількість розчинів, що розпилюються із отвору насоса дозатора спрею для ротової порожнини на основі мікроемульсії та води очищеної.

Отже, результати проведених експериментальних досліджень дозволяють обрати наступну рецептуру для одержання спрею для РП на основі мікроемульсії для застосування при ПС:

- | | |
|-------------------------------------|-----------|
| - Ефірна олія <i>Citrus hystrix</i> | 0,45 г |
| - Полісорбат-80 | 0,9 г |
| - Етанол 96% | 0,9 г |
| - Цукралоза | 0,5 г |
| - МЦ | 0,02 г |
| - ПГ | 3,0 г |
| - Пропілпарабен | 0,001 г |
| - Вода очищена | до 30,0 г |

Висновки до розділу 3:

1. Сформовано 6 зразків спрею для РП на основі мікроемульсії із ефірної олією кафір лайму, у яких варіювала кількість емульгатора, деякі з них не містили співрозчинника та гелеутворювача.
2. Зразки, у складі яких була МЦ у кількості 0,17-0,67 % утворювали надто густу систему та не проходили тест на визначення їхньої термічної стабільності.
3. Зразки № 1, 2 та 5 мали рН у межах 7,09-7,39, що відповідає задовільному значенню.
4. Оптична мікроскопія зразку № 5 показала різну величину крапель дисперсної фази.
5. Визначення кількості розчину, що розпилюються із отвору насосодозатора спрею для РП продемонструвало більш рівномірне розпилення для зразку № 2.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено літературний пошук, присвячений основним аспектам технологічної розробки оромукозних спреїв, у тому числі для застосування у стоматології для терапії ПС.
2. Визначено доцільність введення до рецептури розчину для спрею допоміжних речовин: води очищеної (як основного розчинника), ПГ (як співрозчинника, стабілізатора, підвищувача в'язкості середовища), МЦ (як гелеутворювача), цукралози (як підсолоджувача), пропілпарабену (як консерванту), 96 % етанолу (як розчинника ефірної олії *Citrus hystrix*), полісорбату-80 (як емульгатора).
3. Експериментально досліджено зразки спрею для РП із олією *Citrus hystrix* за такими технологічними показниками, як термічна стабільність, рН розчину, оптична мікроскопія, кількість розчину, що розпилюється із отвору насоса дозатора. Обрано рецептуру спрею для РП на основі мікроемульсії для застосування при ПС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abirami, A., Nagarani, G., & Siddhuraju, P. (2014). The medicinal and nutritional role of underutilized citrus fruit *Citrus hystrix* (Kaffir lime): A review. *Drug Invent. Today*, 6(1), 1-5.
2. Azhdarzadeh, F., & Hojjati, M. (2016). Chemical composition and antimicrobial activity of leaf, ripe and unripe peel of bitter orange (*Citrus aurantium*) essential oils. *Nutrition and Food Sciences Research*, 3(1), 43-50.
3. Badalov, R., & Chernyavskaya, I. (2021). INFLUENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF PROSTHETIC STOMATITIS. *Problems of Endocrine Pathology*, 77(3), 14-23.
4. BAKAR, B. A., OSMAN, C. P., & RAZAK, W. R. W. A. (2021). Antibacterial Activity Of Kaffir Lime Leaves (*Citrus Hystrix*) On Selected Foodborne Pathogens. *Malaysian Applied Biology*, 50(1), 217-219.
5. Borusiewicz, M., Trojanowska, D., Paluchowska, P., Janeczko, Z., Petitjean, M. W., & Budak, A. (2017). Cytostatic, cytotoxic, and antibacterial activities of essential oil isolated from *Citrus hystrix*. *ScienceAsia*, 43(2017), 96-106.
6. Buakaew, W., Pankla Sranujit, R., Noysang, C., Krobthong, S., Yingchutrakul, Y., Thongsri, Y., ... & Usuwanthim, K. (2022). Proteomic Analysis Reveals Proteins Involved in the Mode of Action of β -Citronellol Identified From *Citrus hystrix* DC. Leaf Against *Candida albicans*. *Frontiers in Microbiology*, 13, 894637.
7. Buakaew, W., Sranujit, R. P., Noysang, C., Sangouam, S., Suphrom, N., Thongsri, Y., ... & Usuwanthim, K. (2021). Evaluation of mouthwash containing *Citrus hystrix* DC., *Moringa oleifera* Lam. and *Azadirachta indica* A. Juss. leaf extracts on dental plaque and gingivitis. *Plants*, 10(6), 1153.
8. Budiarto, R., Poerwanto, R., Santosa, E., Efendi, D., & Agusta, A. (2021). Preliminary study on antioxidant and antibacterial activity of kaffir lime

(*Citrus hystrix* DC) leaf essential oil. *Applied Research in Science and Technology*, 1(2), 58-65.

9. Bukhari, M. A., Algahtani, M. A., Alsuwailem, F. A., Alogaiel, R. M., Almubarak, S. H., Alqahtani, S. S., ... & Qahtani, A. R. A. (2022). Epidemiology, etiology, and treatment of denture stomatitis. *Int. J. Community Med. Public Health*, 9(2), 981.

10. Čanković, M., Bokor, B. M., Marinoski, J., & Stojanović, D. (2017). Prevalence and possible predictors of the occurrence of denture stomatitis in patients older than 60 years. *Vojnosanitetski pregled*, 74(4), 311-316.

11. Dvornyk, V. M., Marchenko, A. V., Ponomarenko, B. O., Kovalenko, V. V., Litovchenko, I. Y., Teslenko, O. I., & Jerys, L. B. (2022). Pathogenetic prevention of prosthetics stomatitis in persons with internal diseases.

12. Gendreau, L., & Loewy, Z. G. (2011). Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *Journal of Prosthodontics: Implant, Esthetic and Reconstructive Dentistry*, 20(4), 251-260.

13. Hidayat, T. S., Wilar, G., & Wathoni, N. (2022). Herbal Medication of Recurrent Aphthous Stomatitis: A Narrative Review. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*, 6(1), 1318-1323.

14. Hilgert, J. B., Giordani, J. M. D. A., de Souza, R. F., Wendland, E. M. D. R., D'Avila, O. P., & Hugo, F. N. (2016). Interventions for the management of denture stomatitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(12), 2539-2545.

15. Khiyani, M. F., Ahmadi, M., Barbeau, J., Feine, J. S., De Souza, R. F., Siqueira, W. L., & Emami, E. (2019). Salivary biomarkers in denture stomatitis: a systematic review. *JDR Clinical & Translational Research*, 4(4), 312-322.

16. Kulig, M., Galanty, A., Grabowska, K., & Podolak, I. (2022). Assessment of safety and health-benefits of *Citrus hystrix* DC. peel essential oil, with regard to its bioactive constituents in an in vitro model of physiological and pathological skin conditions. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 151, 113151.

17. Le, N. T., Pham, S. T., Dang, K. D., Le, T. T., Tran, Y. H., & Nguyen, T. N. (2023). Formulation of Lozenges Containing Menthol and Citrus hystrix DC. Essential Oil for Pharyngitis Support Treatment. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(10), 4233-4241.
18. Maciąg, J., Osmenda, G., Nowakowski, D., Wilk, G., Maciąg, A., Mikołajczyk, T., ... & Cześnikiewicz-Guzik, M. (2014). Denture-related stomatitis is associated with endothelial dysfunction. *BioMed Research International*, 2014.
19. Martori, E., Ayuso-Montero, R., Martinez-Gomis, J., Viñas, M., & Peraire, M. (2014). Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population. *The Journal of prosthetic dentistry*, 111(4), 273-279.
20. Megawati, A., & Wahyuni, I. S. (2021). Potential of Herbal Medicine in Asia for Oral Candidiasis Therapy: a Systematic Review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13, 1-6.
21. Mitrakul, K., Srisatjaluk, R., Srisukh, V., & Vongsawan, K. (2016). Citrus hystrix (makrut oil) oral sprays inhibit Streptococcus mutans biofilm formation. *Sci Asia.*, 42(1).
22. Monton, C., Settharaksa, S., Suksaeree, J., & Chusut, T. (2020). The preparation, characterization, and stability evaluation of a microemulsion-based oral spray containing clove oil for the treatment of oral candidiasis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101735.
23. Nazzaro, F., Fratianni, F., De Martino, L., Coppola, R., & De Feo, V. (2013). Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Pharmaceutics*, 6(12), 1451-1474.
24. Nomura, R., Ohata, J., Otsugu, M., Okawa, R., Naka, S., Matsumoto-Nakano, M., & Nakano, K. (2021). Inhibitory effects of flavedo, albedo, fruits, and leaves of Citrus unshiu extracts on Streptococcus mutans. *Archives of Oral Biology*, 124, 105056.
25. Osmenda, G., Maciąg, J., Wilk, G., Maciąg, A., Nowakowski, D., Loster, J., ... & Cześnikiewicz-Guzik, M. (2017). Treatment of denture-related

stomatitis improves endothelial function assessed by flow-mediated vascular dilation. *Archives of Medical Science*, 13(1), 66-74.

26. Parmar, K., & Patel, M. B. (2017). A review on sublingual spray: novel drug delivery system. *Int J Pharm Sci Res*, 8(11), 4533-4539.

27. Pattanachaipuvanon, P., & Ratanajanchai, M. (2021). Viscoelasticity at initial setting and gelation time of a short-term soft liner incorporated with clove, star anise, and kaffir lime essential oils. *Mahidol Dental Journal*, 41(2), 122-131.

28. Pumival, P., Tadtong, S., Athikomkulchai, S., & Chittasupho, C. (2020). Antifungal activity and the chemical and physical stability of microemulsions containing *Citrus hystrix* DC leaf oil. *Natural Product Communications*, 15(9), 1934578X20957755.

29. Puspita, S., & Lutfialifta, P. O. (2020). The inhibitory effect of Kaffir Lime extract towards *Staphylococcus aureus* bacteria. *Journal of International Dental and Medical Research*, 13(2), 539-542.

30. Rodriguez-Archilla, A., & Garcia-Galan, C. (2020). Etiological factors related to denture stomatitis: A meta-analysis. *Dentistry and Medical Research*, 8(2), 37-42.

31. Sreepian, A., Sreepian, P. M., Chanthong, C., Mingkhwancheep, T., & Prathit, P. (2019). Antibacterial activity of essential oil extracted from *Citrus hystrix* (kaffir lime) peels: an in vitro study. *Tropical Biomedicine*, 36(2), 531-541.

32. Srifuengfung, S., Bunyapraphatsara, N., Satitpatipan, V., Tribuddharat, C., Junyaprasert, V. B., Tungrugsasut, W., & Srisukh, V. (2020). Antibacterial oral sprays from kaffir lime (*Citrus hystrix* DC.) fruit peel oil and leaf oil and their activities against respiratory tract pathogens. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(6), 594-598.

33. Srisukh, V., Bunyapraphatsara, N., Pongpan, A., Tungrugsasut, W., Puttipipatkachorn, S., Oniam, W., ... & Thongbainoi, W. (2010). Fresh produce antibacterial rinse from kaffir lime oil.

34. Thakre, A., Zore, G., Kodgire, S., Kazi, R., Mulange, S., Patil, R., ... & Karuppayil, S. M. (2018). Limonene inhibits *Candida albicans* growth by inducing apoptosis. *Medical Mycology*, 56(5), 565-578.
35. Thosar, M. M. (2011). Intra oral sprays-An overview. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2(10).
36. Utami, S., Larasati, R., Hidayati, S., & Sugito, B. H. (2022, October). The effectiveness of involvement test of kaffir lime (*Citrus hystrix*) fruit extract on the growth of *Streptococcus mutans* bacteria (in vitro). In *International Conference on Dental and Oral Health* (Vol. 2, No. 1, pp. 64-71).
37. Wongsariya, K., Phanthong, P., Bunyapraphatsara, N., Srisukh, V., & Chomnawang, M. T. (2014). Synergistic interaction and mode of action of *Citrus hystrix* essential oil against bacteria causing periodontal diseases. *Pharmaceutical biology*, 52(3), 273-280.
38. Бублій, Т. Д., & Дубовая, Л. І. (2020). Роль індивідуальної гігієни при лікуванні пацієнтів, хворих на протезні стоматити. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 20(2 (70)), 203-206.
39. Дворник, В. М., Литовченко, І. Ю., Попович, І. Ю., Голованова, І. А., Дворник, І. Л., Муравльова, О. В., ... & Тесленко, О. І. (2023). Протезний стоматит у пацієнтів з цукровим діабетом: корекція психоемоційного напруження. *Медичні перспективи= Medicni perspektivi (Medical perspectives)*, (2), 127-135.
40. 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.
41. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://www.drlz.kiev.ua/> (дата звернення: 01.11.2023). Назва з екрану.

42. Нікора О. В. Колоїдно-хімічні характеристики емульсійної основи косметичного засобу: магістерська дис.: 161 «Хімічні технології та інженерія» (Хімічні технології косметичних засобів та харчових добавок). Київ, 2018. 76 с.

43. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]; за ред. Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова. Вид. 2-ге, випр. та допов. Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. С. 213-216.

44. Рухмакова, О. А., Карпенко, І. А., & Ярних, Т. Г. (2018). Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, (11, № 3), 276-280.

45. Силенко Б. Ю. Клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики протезних стоматитів з використанням нанопокриття : дис. докт. філос.: 14.01.22 «Стоматологія», 22 «Охорона здоров'я». Українська медична стоматологічна академія МОЗ України. Полтава, 2020. 186 с.

46. Чорний В. А. Розробка методик контролю якості лікарських препаратів з Бензидаміну гідрохлоридом з позицій "зеленої хімії": дис. к. фарм. н.: 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Харків, 2021. 185 с.

47. Білинський, Й. Й., Добровольська, М. К., & Білинський, О. Я. (2017). Зміна біохімічних властивостей слини та їх вплив на стоматологічний статус студентів під дією стресу. *Наукові праці Вінницького національного технічного університету*, (1), 1-6.

48. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. Міністерство охорони здоров'я України. Київ, 2015. 76 с.

49. Н.М. Мазур, Т.А. Буткевич, Ж.М. Полова. Аналіз фармацевтичного ринку України за сегментом спреїв для ротової порожнини.

Запорізький фармацевтичний форум – 2023: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Запоріжжя. 23-24 листопада 2023 року). Запоріжжя: Видавництво ЗДМФУ, 2023. С. 84.

50. Mazur N., Polova Zh., Butkevych T. Analysis of the composition of registered on the Ukrainian market medicinal products in the form of oral sprays. *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.301-302.

Додатки

АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ ЗА СЕГМЕНТОМ СПРЕІВ ДЛЯ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Н.М. Мазур¹, Т.А. Буткевич², Ж.М. Полова³

^{1,2,3}Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (Київ)
nm630100@gmail.com¹, but-t@ukr.net², ppolova@ukr.net³

Вступ. Одним з досить затребуваних лікарських форм для застосування у ротовій порожнині є спреї, які належать до групи оромукозних лікарських засобів (ЛЗ) за вимогами Державної фармакопеї України [1]. Ця група препаратів являє собою рідини (за агрегатним станом), що призначені для застосування у ротовій порожнині за допомогою спеціального присторою – насос-дозатора, який утворює потік розчину під час механічного натискання [1,2].

Матеріали та методи. Здійснення аналізу фармацевтичного ринку України за сегментом спреїв для ротової порожнини має на меті визначення актуальності фармацевтичної розробки ЛЗ даної форми випуску. Аналізу підлягали відомості Державного реєстру ЛЗ України [3]. Застосовано метод контент-аналізу.

Результати і обговорення. Аналіз асортименту зареєстрованих на фармацевтичному ринку України ЛЗ у формі спрею для ротової порожнини показав, що їхня частка дуже низька (0,5 % від усіх зареєстрованих ЛЗ). Станом на 1 листопада 2023 року зареєстрованими є 55 позицій 46 торгових назв (ТН) ЛЗ. Виробниками даної продукції є компанії із 10 країн світу, найбільшу частку на ринку займають вітчизняні препарати (32 позиції – 28 ТН ЛЗ), а саме 60,9 %. 11 українських фармацевтичних компаній постачають на вітчизняний фармацевтичний ринок ЛЗ у формі випуску – спреї для ротової порожнини. Лідером за кількістю найменувань випускаємої продукції є ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», яка постачає на ринок 7 ТН ЛЗ. Також, варто згадати такі виробничі потужності як АТ «Стома» (3 ТН ЛЗ), АТ «Фармак» (3 ТН ЛЗ), ПрАТ «Віола» (3 ТН ЛЗ), ТОВ «Мікрофарм» (3 ТН ЛЗ). Решта компаній (ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна» - по 2 ТН ЛЗ, ПрАТ «Технолог», ТОВ НВФ «Мікрохім», ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс» (спільно із ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я») – по 1 ТН ЛЗ). Іноземні підприємства-виробники пропонують споживачеві 30,1 % зареєстрованих на ринку ЛЗ у формі спреїв для ротової порожнини. Як таких лідерів серед них немає, адже усі постачають на ринок від 4 (підприємства Іспанії) до 1 ТН ЛЗ (підприємства Італії, Польщі та Франції). Згідно АТХ класифікації на ринку наявні 5 груп препаратів різних підгруп. Найбільша частка припадає на групу R02 «Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла» (19 ТН ЛЗ) та групу A01A «Засоби для застосування у стоматології» (21 ТН ЛЗ).

Висновки. Проведений аналіз дозволяє зробити висновок про низьку частку на ринку препаратів у формі випуску – спреї для ротової порожнини, що робить дану лікарську форму перспективною для вибору під час фармацевтичної розробки оромукозних ЛЗ.

Література

1. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. X : Державне підприємство: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. Т. 1. 1128 с.
2. Чорний В. А. Розробка методик контролю якості лікарських препаратів з Бензидаміну гідрохлоридом з позицій "зеленої хімії": дис. к. фарм. н.: 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Харків, 2021. 185 с.
3. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://www.drlez.kiev.ua/> (дата звернення: 01.11.2023). Назва з екрану.

Секція 5 СУЧАСНІ ЗДОБУТКИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

ANALYSIS OF THE COMPOSITION OF REGISTERED ON THE UKRAINIAN MARKET MEDICINAL PRODUCTS IN THE FORM OF ORAL SPRAYS

Mazur N., Polova Zh., Butkevych T.

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

Introduction. The selection of excipients stands out as an important phase in the formulation process of any pharmaceutical dosage form. In the instance of oral sprays, their incorporation becomes imperative not only for upholding the pharmacological, technological, and physical attributes of the dosage form but also for optimizing the therapeutic impact. This is achieved through the creation of a composition with the requisite density, ensuring that the drops adhere to the oral mucosa when dispensed via a dosing pump.

The purpose of the study. To analyze the medicinal products (MP) in the form of oral sprays available on the Ukrainian pharmaceutical market by the content of excipients.

Research methods. The methods of analysis and systematization of information from the instructions for medical use of medicinal products in the form of oral sprays registered in Ukraine were used.

Results. Solvents utilized in these formulations encompass purified water (present in 38 MP) and 96 % ethanol (employed in 42 MP), often combined in various proportions. When the formulation comprises components with limited solubility in the primary solvent, solubilizers are introduced (including glycerin – 32 MP, polysorbate-20 – 17 MP, polysorbate-80 – 8 MP, propylene glycol – 6 MP, macrogol glyceryl hydroxystearate – 3 MP, castor oil polyethoxylated – 3 MP, macrogol-400 – 1 MP, poloxamer 407 – 1 MP). Notably, some solubilizers also serve as thickeners for the dispersed system, a critical aspect for the oromucosal medicinal product to linger on the mucosal surface.

Maintaining a specific pH level is crucial due to the application on the sensitive mucous membrane, necessitating the inclusion of buffer solutions to prevent hydrolytic reactions and stabilize the system (such as sodium citrate – present in 2 MP, phosphoric acid – 1 MP, tromethamol – 1 MP). Citric acid monohydrate (7 MP) and sodium bicarbonate (1 MP) contribute to achieving the desired pH. Solutions containing easily hydrolyzed active ingredients are stabilized with hydrochloric acid (3 MP), sodium hydroxide (2 MP), and sodium bicarbonate (13 MP), impacting the pH value. The addition of antioxidants, such as calcium sodium edetate (1 MP), helps mitigate the oxidation of active ingredients.

SUMMARY

Mazur Nataliia

TECHNOLOGICAL STUDY OF AN ORAL SPRAY WITH *CITRUS HYSTRIX* OIL

The department of pharmacy and industrial technology of drugs

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

Keywords: oral spray, denture stomatitis, *Citrus hystrix* oil

Introduction. The number of dental patients requiring removable dentures is steadily increasing. These dental structures can cause irritation to both the mucous membrane and nerve receptors in the oral cavity. In addition, the main consumers of removable dentures are elderly people whose overall health is often complicated by conditions such as diabetes mellitus, cardiovascular disease, gastrointestinal disease, rheumatoid arthritis, etc. The composition of the biocenosis of their oral cavity is altered, oral hygiene and removable structures are often insufficient, the healing of wound surfaces of the mucosa is slow (due to immune system disorders), which are risk factors for the development of denture stomatitis due to the pathological reproduction of *Candida albicans*, *Streptococcus aureus* and *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*. *Citrus hystrix* essential oil has high antibacterial activity against these pathogens, so its use as an active ingredient in pharmaceutical development is advisable.

Materials and Methods. Scientific publications and *Citrus hystrix* essential oil in combination with various groups of excipients were the objects of this study. The following methods were used: content analysis; literature search; optical microscopy, pH determination, study of sample stability, determination of the amount of solution sprayed from the pump of the microemulsion-based oral spray dispenser.

Results. The selection of excipients stands out as an important phase in the formulation process of any pharmaceutical dosage form. In the instance of oral sprays, their incorporation becomes imperative not only for upholding the pharmacological, technological, and physical attributes of the dosage form but also for optimizing the therapeutic impact. This is achieved through the creation of a composition with the requisite density, ensuring that the drops adhere to the oral mucosa when dispensed via a dosing pump.

The dosage form was prepared according to the general rules at room temperature. The resulting spray was a microemulsion, the dispersed (oil) phase of which was formed by a mixture of *Citrus hystrix* essential oil in 96 % ethanol and polysorbate-80. The components of the aqueous phase were sucrose, a preservative (propylparaben) and methyl cellulose (MC), propylene glycol (PG) dissolved in

purified water. The mixtures were homogenised in a high-speed homogeniser at 10000 rpm of the rotor (nozzle).

The resulting dosage form was examined by quality indicators: organoleptic (appearance, colour, smell, possible appearance of sedimentation particles or stratification), optical microscopy, thermal stability, pH and the amount of solution sprayed from the pump-dispenser.

Six formulations were prepared, varying the amount of emulsifier, some of which did not contain methyl cellulose and propylene glycol.

Formulations No. 3 and 4 were too thick immediately after preparation, resembled a gel-like mass in appearance, and after passing thermal stability tests, they stratified to form 2 separate systems – a clear liquid and jelly-like inclusions. Formulation No. 6 did not remain stable after being stored for 30 days at a refrigerator temperature (5°C), the mass thickened, making it impossible to evacuate it through the pump of the dispenser. Therefore, we concluded that the use of methyl cellulose in the amount of 0.17-0.67 % is excessive.

All three stable samples had a pH value within the normal range (7.0-7.4) and did not require the introduction of buffering agents to correct it.

Optical microscopy showed that formulations No. 1 and 2 had a more uniform distribution of oil phase droplets in the hydrophilic dispersion medium.

Formulation No. 2 is characterised by less fluctuation in the amount of solution sprayed from the dosing pump opening, which is why we chose this spray composition for microemulsion-based oral spray development.

Conclusions. Formulations of the oral spray with *Citrus hystrix* essential oil were experimentally studied for such technological indicators as thermal stability, pH of the solution, optical microscopy, and the amount of solution sprayed from the dispenser pump. The formulation of a microemulsion-based oral spray for use in denture stomatitis was selected.