

О. Д. Мацюк, О. С. Калюжная, Л. І. Вишневська

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача для порожнини рота

Мета роботи – розробити склад і лабораторну технологію лікувально-профілактичного ополіскувача для порожнини рота на основі рослинного діючого компонента та вивчити певні показники якості створеного продукту.

Матеріали та методи. Для розробки складу і технології препарату обирали активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) й допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування і широко використовувані у фармацевтичній практиці. Застосовували інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні та мікробіологічні методи дослідження. Отримані дані статистично обробляли за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2007.

Результати та їх обговорення. Теоретично обґрунтовано склад і кількість компонентів лікувально-профілактичного ополіскувача для порожнини рота. Наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування складу оригінального препарату ополіскувача порожнини рота багатоаспектної дії з дезодорувальним ефектом для застосування в разі галітозу (екстракт рідкий лопуха, нагідок, подорожника, хвоща, шавлії, оману, цикорію у співвідношенні 45 : 5 : 15 : 5 : 10 : 15 : 5 відповідно, (1 : 4); чебрецю та лимона олія ефірна, ксиліт, полісорбат-20, гліцерин, ПЕГ-40 гідрогенізована касторова олія, вода очищена). Результати випробовування засвідчили необхідність додати до складу ополіскувача для порожнини рота антимікробні консерванти. Враховуючи вимоги безпечності й економічності та дещо вищу антимікробну активність, перспективним консервантом обрали калію сорбат у мінімально дієвій із досліджуваних концентрацій – 0,1 %. Методом салівадіагностики виявлено загальну тенденцію до покращення фізико-хімічних властивостей слини за низкою параметрів після застосування експериментального зразка розробленого ополіскувача.

Висновки. Розроблено склад лікувально-профілактичного оригінального препарату – ополіскувача для порожнини рота багатоаспектної дії з антимікробним та дезодорувальним ефектом для застосування в разі галітозу. Методом салівадіагностики досліджено кристалоскопічні й тезіокристалоскопічні характеристики слини пробандів.

Ключові слова: лопуха великого корені; нагідок лікарських квітки; подорожника великого листя; хвоща польового стебла; оману високого кореневища і корені; шавлії лікарської листя; цикорію дикого корені; ополіскувач порожнини рота; склад

O. D. Matsiuk, O. S. Kaliuzhnaia, L. I. Vyshnevskia
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The theoretical and experimental substantiation of the composition of a mouthwash

Aim. To develop the composition and laboratory technology of a therapeutic and preventive mouthwash based on a plant active ingredient and study a number of its quality indicators.

Materials and methods. When developing the composition and technology of the drug, active pharmaceutical ingredients (APIs) and excipients approved for medical use and widely used in pharmaceutical practice were selected. The information-search, information-analytical, organoleptic, physicochemical, pharmacotechnological and microbiological research methods were used. Statistical processing of the data obtained was performed using Microsoft Excel 2007 spreadsheets.

Results and discussion. The composition and number of components of the therapeutic and preventive mouthwash have been theoretically substantiated. The theoretical and experimental substantiation of the composition of the original mouthwash of the multifaceted action with a deodorizing effect for use in halitosis (the liquid extract of burdock, pot marigold, fleaworts, horsetail, sage, inula, chicory (45 : 5 : 15 : 5 : 10 : 15 : 5, respectively) (1 : 4); thyme and lemon essential oil, xylitol, polysorbate-20, glycerin, PEG-40 hydrogenated castor oil, purified water) is given. The tests showed the need to add antimicrobial preservatives to the mouthwash composition. Taking into account the requirements of safety and cost-effectiveness, as well as slightly higher antimicrobial activity, potassium sorbate in the minimum effective concentration of 0.1 % was chosen as a promising preservative. Salivary diagnostics revealed a general tendency to improve the physicochemical properties of saliva by a number of parameters after applying an experimental sample of the mouthwash developed. There is a general tendency to improve the physicochemical properties of saliva by a number of parameters after using an experimental sample of the mouthwash developed.

Conclusions. The composition of the therapeutic and preventive original drug – a mouthwash of the multifaceted action with the antimicrobial and deodorizing effects for use in halitosis has been developed.

Key words: burdock root; pot marigold flowers; fleaworts leaf; horsetail stem; inula rhizome and roots; sage leaves; chicory root; mouthwash; composition

Вступ. Актуальність профілактичних засобів, спрямованих на збереження стоматологічного здоров'я населення, зумовлено значною поширеністю захворювань ротової порожнини. Засоби з протизапальними, антимікробними, дезодорувальними властивостями, покращуючи стан, ефективні у профілактиці та лікуванні низки захворювань ротової порожнини. На сьогодні в Україні особливої ваги набуває проблема вітчизняного виробництва лікарських препаратів, а також забезпечення їх конкурентоздатності для споживачів [1].

Захворювання ротової порожнини мають багато факторів ризику, з-поміж яких розрізняють незмінні (вік, спадковість) і змінні (спосіб життя людини, поведінка, звички). Проблема галітозу має медичні й психологічні аспекти: наявність його може бути індикатором патології різних органів і систем організму людини; ознаки галітозу або страх їх чинять надзвичайний негативний вплив на соціальне життя особистості. Поширеність галітозу дуже висока – більше половини населення земної кулі. Незалежні опитування засвідчили, що майже 50 % респондентів стверджують, що неприємний запах з рота суттєво шкодить успішній кар'єрі його власника (особливо, якщо професійна діяльність пов'язана зі спілкуванням). 20 % опитаних вважають галітоз одним із найбільш неприємних фізіологічних проявів особистості [2]. Людина, що має проблему галітозу, здебільшого навіть не здогадується про це, бо адаптується до власного запаху. Знаючи про проблему неприємного запаху з рота, пацієнти зазвичай намагаються розв'язати це питання самостійно, вдаючись до парфумів, різних ополіскувачів для свіжого дихання, спреїв, жувальних гумок тощо. Проте ці засоби лише на короткий період маскують неприємний запах. Реально розв'язати проблему можна тільки за допомогою фахівця, який професійно виявить причини галітозу й добре адекватне лікування і профілактику [3-5]. Патогенез стоматологічних захворювань тісно пов'язаний також із наявністю шкідливої звички – куріння. Загалом існує жорстка кореляція між інтенсивністю і стажем куріння та виникненням і розвитком патологічних змін у різних органах і системах, зокрема і в ротовій порожнині.

Індивідуальна гігієна порожнини рота є частиною первинної профілактики стоматологічних захворювань і давно посідає провідне місце в загальній гігієні людини. Сучасні технології дозволили здійснити рух уперед у цій галузі, а однією з ланок є створення нових засобів для індивідуальної гігієни порожнини рота [6, 7].

Галітоз (захворювання, яке супроводжується патологічним збільшенням кількості анаеробних мікроорганізмів у ротовій порожнині), хронічний неприємний запах з рота, за висловом J. Tonzetich et al., можна віднести до категорії «соціальної інвалідності», адже для певної групи населення він нерідко є причиною обмеження спілкування людей, які страждають на цю недугу. Галітоз розглядають як хронічний стан, якщо присутній щодня і не усувається за допомогою зубної пасти та щітки [8, 9].

Значна поширеність захворювань ротової порожнини і водночас дедалі вищі вимоги пацієнтів до свого стоматологічного статусу зумовлюють актуальність профілактичних заходів, спрямованих на збереження стоматологічного здоров'я населення [10, 11]. На сьогодні галітоз розглядають, з одного боку, як прояв патології внутрішніх органів, а з іншого – як низький рівень гігієни порожнини рота [12]. До появи неприємного запаху з рота можуть призводити як загальні, так і місцеві чинники: захворювання шлунково-кишкового тракту, ЛОР-органів та верхніх дихальних шляхів (хронічний риніт, тонзиліт, поліпи носа); хронічні неспецифічні захворювання легень; цукровий діабет (запах ацетону в разі діабетичної коми); ниркова недостатність; онкологічні захворювання; стрес та нервова напруга; голодування; вживання медикаментозних препаратів (гіпотензивні засоби, антидепресанти, антигістамінні, протизапальні та інші медикаменти, що сприяють розвитку сухості в порожнині рота) [13]. P. Sorapornamorn et al. вважають саме зниження секреції слини тим фактором, що посилює прояв галітозу, [14]. У 85 % випадків галітоз зумовлюють недостатня гігієна ротової порожнини, пародонтит, карієс тощо. Але є і інші причини – наявність соматичних захворювань, особливості харчування і шкідливі звички (паління) [15-17]. Розвиток галітозу пов'язаний із виникненням патології в ротовій порожнині і є результатом розкладання залишків білків анаеробними бактеріями [18, 19], що призводить до формування летких сірчистих сполук. Як такі сполуки, на думку дослідників [20, 21], зазвичай постають метилмеркаптан і гідрид сульфід. Центральна роль у виникненні запаху з рота належить слині, у якій містяться клітини злушеного епітелію, що є основним субстратом, який містить дисульфід. Розрізняють галітоз позаоральний і внутрішньоротовий [8, 22, 23]. Останній зумовлюють леткі речовини, які продукують переважно анаеробні бактерії ротової порожнини. Серед цих сполук метилмеркаптан, сірководень, диметилсульфід, диметилдисульфід, диметилприсульфід, піридин, індол, скатол, триметиламін, ацетон тощо. Наукове обґрунтування виникнення запаху з рота та характеристики видихуваного повітря наведено в роботах J. Tonzetich et al. (2010, 2012), які виявили наявність деяких амінів та індолів, що посилюють запах слини [9, 24]. Грампозитивні *Streptococcus milleri* та анаеробні грамнегативні бактерії, такі, як *Porphyromonas intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* і *Porphyromonas gingivalis*, продукують індол і скатол. Грамнегативні бактерії *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* і *Prevotella intermedia* продукують сульфурвмісні леткі сполуки, отримуючи їх із харчових продуктів як субстрат [8, 22, 23].

Захворювання ротової порожнини можуть впливати на всі аспекти життя, особисті стосунки, впевненість у собі, а також зумовлювати виникнення психологічних проблем, обмеження спілкування і розвиток депресії [25, 26].

Використання еліксирів, ополіскувачів, зубних паст тощо із протизапальними, протимікробними

й дезодорувальними властивостями поліпшує стан ротової порожнини та є важливою складовою заходів профілактики і лікування низки стоматологічних захворювань (карієс, гінгівіт, пародонтоз, зубний біль, виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота, галітоз тощо) [10, 11, 22, 27]. Ополіскувачі порожнини рота здатні усувати запальні процеси на слизовій ротової порожнини та яснах, забезпечувати ефективне очищення ясенних кишень та доставляння АФІ у важкодоступні місця ротової порожнини, мають просту технологію, зручні у використанні.

На сьогодні асортимент еліксирів та ополіскувачів є достатньо широкий, однак вони здебільшого містять як АФІ синтетичні сполуки (амінофторид олова, хлоргексидину біглюконат, цетилперидинію хлорид, ксиліт, натрію фторид, калію нітрат, цинку лактат, кислоту бурштинову, натрію бензоат тощо). Такі засоби не підходять пацієнтам, які мають підвищену чутливість до конкретних складових, а також тим, хто надає перевагу природним сполукам як лікарським препаратам [1].

Отже, **мета роботи** полягала в розробленні складу й лабораторної технології лікувально-профілактичного ополіскувача для порожнини рота на основі рослинного діючого компонента та у вивченні певних показників якості створеного продукту.

Матеріали та методи. Для розробки складу й технології препарату обирали активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) та допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування і широко використовувані у фармацевтичній практиці. Застосовували інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні та мікробіологічні методи дослідження. Отримані дані статистично обробляли за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2007 [28].

Результати та їх обговорення. Для розроблення складу ополіскувача на першому етапі було опрацьовано вимоги чинних нормативних документів [29, 30].

До складу ополіскувача для догляду за ротовою порожниною і зубами висувають такі вимоги: забезпечення якомога тривалішого впливу АФІ на ротову порожнину та зуби; здатність протистояти адгезії мікроорганізмів на поверхні зубної емалі; здатність формувати захисний бар'єр для емалі зуба і ясен від впливу кислого середовища, а також від речовин, що містяться в їжі і можуть сприяти забарвленню емалі; уповільнення процесу природної демінералізації зубної емалі та сприяння її ремінералізації; забезпечення протизапальної, антимікробної, ранозагоювальної дії на слизову оболонку ротової порожнини тощо [29].

На основі бібліосемантичного аналізу джерел наукової літератури та мікробіологічних досліджень з метою визначення об'єктів із найширшим спектром антимікробних і антибактеріальних властивостей було обрано лікарську рослину сировину, що її традиційно використовують у народній та офіційній медицині [28].

Основний хімічний склад та фармакологічну дію БАР лікарської рослинної сировини [31, 32]

експериментально обраного складу АФІ ополіскувача порожнини рота наведено в табл. 1.

Далі отримували водний екстракт коренів лопуха : нагідок лікарських квіток : оману високого кореневищ і коренів : подорожника великого листя : хвоща польового стебел : шавлії лікарської листя : цикорію дикого коренів у співвідношенні 45 : 5 : 15 : 5 : 10 : 15 : 5 відповідно. Співвідношення екстрагент : сировина складало 1 : 4. Багатокомпонентний водний екстракт отримували методом фільтраційної перколяції у співвідношенні сировина : екстрагент – 1 : 4.

Здатність еліксирів, ополіскувачів видаляти неприємний запах, надавати відчуття приємної свіжості досягається завдяки введенню до їхнього складу ароматичних речовин: ефірних олій, камфори і ментолу [27, 33]. Залежно від концентрації ефірні олії лимона та чебрецю звичайного, крім коригування смаку й запаху, тобто дезодорувального ефекту, чинять і протимікробну дію, особливо щодо *Streptococcus mutans*. Як допоміжні речовини для ополіскувача використовували полоксамер-407, полісорбат-20, гліцерин, етанол 96 %, пропіленгліколь, ПЕГ-40 касторову олію гідрогенізовану, ефірні олії лимона та чебрецю звичайного [27, 31, 33].

Далі виконували дослідження з вибору консерванта для ополіскувача порожнини рота. Добираючи оптимальний консервант, зважали на те, що, окрім вияву антимікробної дії та забезпечення стабільності готового засобу, він має міститись у мінімальних ефективних концентраціях, бути максимально безпечним та економічно вигідним.

Випробування ефективності антимікробних консервантів виконували за методикою ДФУ 2.3, п. 5.1.3. Як живильні середовища використовували сосвоказеїновий агар та Сабуро-декстрозний агар, як розчинник – буферний розчин із натрію хлоридом та пептоном рН = 7,0, який містить 50 г/л полісорбату, 80,5 г/л лецитину, 1 г/л гістидину гідрохлориду. Як тест-культури мікроорганізмів використовували *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 10231, *As. brasiliensis* ATCC 16404, приготування інкуляту з яких здійснювали згідно з ДФУ 2.3, п. 5.1.3 [28].

Результати випробування ефективності антимікробних консервантів у зразках ополіскувача з натрію бензоатом, калію сорбатом, ніпагіном у концентраціях 0,1 та 0,2 % та без консервантів наведено в табл. 2.

Отримані дані, наведені в табл. 2, свідчать про те, що зразок ополіскувача без консервантів проходить мікробіологічний тест лише для бактерій *S. aureus* та *E. coli*, що підтверджує літературні дані щодо антимікробної дії окремих активних компонентів ополіскувача. Але цей зразок не відповідає вимогам ДФУ, тому що логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій *Ps. aeruginosa* менше 3 через 14 діб, а для клітин грибів *C. albicans* і *As. brasiliensis* за вимогами ДФУ на 28-у добу не повинно спостерігатися збільшення числа мікроорганізмів проти кількості життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці. Отже, отримані результати

Таблиця 1

Хімічний склад та фармакологічна дія БАР лікарської рослинної сировини ополіскувача порожнини рота

ЛРС	Хімічний склад	Фармакологічна дія
Лопуха великого корені (<i>Radices Arctii lappae</i>)	Інулін, сесквітерпеноїди, флавоноїди, слиз, фенольні сполуки, ефірна олія, протеїн, моно- і дисахариди, жирна олія, дубильні речовини, органічні кислоти, вітаміни С та В, смоли, макро- та мікроелементи	Протизапальна, протівірусна, імуномодулювальна, бактерицидна, анаболізувальна, ранозагоювальна, антимікробна, антисептична, в'яжуча
Нагідок лікарських квітки (<i>Flores Calendulae officinalis</i>)	Каротиноїди, флавоноїди, тритерпенові глікозиди, вуглеводи парафінового ряду, смоли, слизи, гіркоти, органічні кислоти (яблучна, пентадецилова, саліцилова), аскорбінова кислота, макро- та мікроелементи	Протизапальна, ранозагоювальна, бактерицидна, спазмолітична, антиоксидантна, репаративна
Оману високого кореневища і корені (<i>Rhizomata et radices Inulae helenii</i>)	Ефірна олія, сесквітерпени, вітамін Е, сапоніни, смоли, камеді, слизи, пігменти, алкалоїди, полісахариди, макро- та мікроелементи	Протизапальна, антимікробна, спазмолітична, бактеріостатична, фунгіцидна
Подорожника великого листа (<i>Folia Plantaginis major</i>)	Полісахариди, флавоноїди, глікозид аукубін, гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, неохлорогенова), каротин, холін, споніни, вітаміни С і К, дубильні й пектинові речовини	Протизапальна, протимікробна, кровоспинна, репаративна, анальгезувальна, в'яжуча
Хвоща польового стебла (<i>Herba Equiseti arvensis</i>)	Кремнієва кислота, флавоноїди, сапонін еквізетонін, алкалоїди дубильні, смолисті й гіркі речовини, ситостерол, диметилсульфон, органічні кислоти (аконітова, щавлева, яблучна, лінолева), вітамін С, каротин, макро- і мікроелементи	Протизапальна, протимікробна, кровоспинна, репаративна, в'яжуча, загальнозміцнювальна
Шавлії лікарської листя (<i>Folia Salviae officinalis</i>)	Ефірна олія, ароматичні смоли, дубильні речовини, тритерпенові кислоти (кофейна, хлорогенова, елагова, ферулова, галова, розмаринова), дитерпени, флавоноїди, алкалоїди, речовини поліфенольної будови, вітаміни групи В, мікроелементи	Антисептична, антимікробна, протизапальна, знеболювальна, бактерицидна, заспокійлива, спазмолітична
Цикорію дикого корені (<i>Radices Cichorii intybus</i>)	Інулін, вуглеводи, гіркі сесквітерпенові лактони, кумарини, стероли, білкові речовини, цикорієва й аскорбінова кислоти, смолисті речовини, холін	Протизапальна, протимікробна, анальгезувальна, репаративна, загальнозміцнювальна

доводять необхідність додавання до складу ополіскувача антимікробних консервантів.

Через 14 діб зберігання інокульованих зразків ополіскувача з консервантом натрію бензоатом логарифм зменшення кількості життєздатних бактерій був більше 3,0 і складав за концентрації 0,1 % для *S. aureus* – 3,25, для *E. coli* – життєздатних бактерій не зареєстровано, для *Ps. aeruginosa* – 3,68; за концентрації 0,2 % для *S. aureus* та *E. coli* – життєздатних клітин не зареєстровано, для *Ps. aeruginosa* – 3,84. Для клітин грибів *C. albicans* на 14 добу логарифм зменшення кількості життєздатних клітин у зразках із натрієм бензоатом 0,1 % склав 3,10 (за вимогами не менше 1,0), з натрієм бензоатом 0,2 % – 3,95. Для культури *As. brasiliensis* на 14 добу з натрієм бензоатом 0,1 % логарифм зменшення складав 2,8, а в зразках з натрієм бензоатом 0,2 % клітин грибів не зареєстровано. На 28 добу життєздатних клітин бактерій і грибів у зразках ополіскувача із концентрацією натрію бензоату 0,1 та 0,2 % не виявлено.

Для зразків ополіскувача із консервантом калію сорбатом у концентраціях 0,1 та 0,2 % через 14 діб зберігання *S. aureus* та *E. coli* не зареєстровано, а логарифм зменшення кількості бактерій *Ps. aeruginosa* складав 3,84 за концентрації 0,1 %, а за концентрації

0,2 % клітин не виявлено. Щодо культур грибів, то на 14 добу логарифм зменшення кількості клітин *C. albicans* складав 3,57 за 0,1 % калію сорбату, а за концентрації консерванта 0,2 % їх не виявлено. Подібну тенденцію спостерігали і для грибів *As. brasiliensis*: за 0,1 % логарифм зменшення дорівнював 3,25, а за 0,2 % – мікроорганізмів не було виявлено. На 28 добу експерименту клітин тест-мікроорганізмів не зареєстровано.

Зразки ополіскувача з ніпагіном у кількості 0,1 та 0,2 % також проявляли антимікробну активність щодо тест-мікроорганізмів. Так, на 14 добу логарифм зменшення кількості бактерій *S. aureus* становив 3,21 (ніпагін 0,1 %) та 3,30 (ніпагін 0,2 %), *E. coli* – 3,20 (ніпагін 0,1 %) та 3,48 (ніпагін 0,2 %), *Ps. aeruginosa* – 3,32 (ніпагін 0,1 %) та 3,58 (ніпагін 0,2 %), що перевищує вимоги ДФУ. Для грибів результати такі: логарифм зменшення кількості клітин *C. albicans* дорівнював 3,15 та 4,04 відповідно за концентрацій 0,1 та 0,2 % ніпагіну в зразках ополіскувача, а для *As. brasiliensis* – 2,60 за концентрації 0,1 %, а за 0,2 % ніпагіну їх не було виявлено. На 28 добу експерименту клітин тест-мікроорганізмів не зареєстровано. Отже, ефективність консерванта ніпагіну в обох концентраціях у складі ополіскувача відповідає вимогам ДФУ.

Результати ефективності антимікробних консервантів у дослідних зразках

Тест-мікроорганізми	Концентрація консерванта, %	lg кількості життєздатних мікроорганізмів безпосередньо після інокуляції, lg КУО/мл	lg зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів, lg КУО/мл (вимоги ДФУ 2.3 / отримані результати)	
			14 діб	28 діб
Натрію бензоат				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,30	3/3,25	НЗ/НВ
	0,2	5,37	3/НВ	НЗ/НВ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	0,1	5,60	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,58	3/НВ	НЗ/НВ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,55	3/3,68	НЗ/НВ
	0,2	5,51	3/3,84	НЗ/НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,60	1/3,10	НЗ/НВ
	0,2	5,58	1/3,95	НЗ/НВ
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,58	1/2,80	НЗ/НВ
	0,2	5,64	1/НВ	НЗ/НВ
Калію сорбат				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,30	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,28	3/НВ	НЗ/НВ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	0,1	5,60	3/НВ	НЗ/НВ
	0,2	5,58	3/НВ	НЗ/НВ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,55	3/3,84	НЗ/НВ
	0,2	5,48	3/НВ	НЗ/НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,60	1/3,57	НЗ/НВ
	0,2	5,58	1/НВ	НЗ/НВ
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,65	1/3,25	НЗ/НВ
	0,2	5,61	1/НВ	НЗ/НВ
Ніпагін				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	0,1	5,65	3/3,21	НЗ/НВ
	0,2	5,36	3/3,30	НЗ/НВ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	0,1	5,58	3/3,20	НЗ/НВ
	0,2	5,52	3/3,48	НЗ/НВ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	0,1	5,57	3/3,32	НЗ/НВ
	0,2	5,44	3/3,58	НЗ/НВ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0,1	5,60	1/3,15	НЗ/НВ
	0,2	5,62	1/4,04	НЗ/НВ
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	0,1	5,60	1/2,60	НЗ/НВ
	0,2	5,62	1/НВ	НЗ/НВ
Без консерванта				
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	–	5,30	3/3,18	НЗ/НЗ
<i>E. coli</i> ATCC 8739	–	5,58	3/3,40	НЗ/НЗ
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	–	5,60	3/2,78	НЗ/НЗ
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	–	5,58	1/1,75	НЗ/1,62
<i>As. brasiliensis</i> ATCC 16404	–	5,58	1/1,52	НЗ/1,50

Примітки: НЗ – не спостерігали збільшення кількості мікроорганізмів проти кількості життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці; НВ – не виявлено життєздатних клітин мікроорганізмів у досліді.

Таблиця 3

Кристалоскопічні характеристики до використання ополіскувача проти показників норми

Показники	Кристалізація				Тезиграфія			
	ІС	КР	СДФ	КЗ	ТІ	К	СДФ	КЗ
Норма	2,31	2,16	0,39	2,17	1,87	2,16	0,64	2,2
До використання засобу	1,25	1,23	1,75	0,88	2,26	1,80	1,40	0,96

Узагальнюючи результати табл. 2, можемо констатувати відповідність отриманих даних вимогам ДФУ до оромукозних препаратів. А серед наведених консервантів найвищу антимікробну активність мав калію сорбат.

Одним із найважливіших показників фізіологічного гомеостазу в організмі є слина людини. Враховуючи наявність у слині багатьох ендогенних і екзогенних речовин, а також неінвазивний спосіб її отримання, ми обрали метод салівадіагностики для визначення ефективності розробленого ополіскувача [35, 36].

Завданням дослідження було оцінити особливості кристалогенезу слини пробандів та вивчити вплив розробленого ополіскувача на кристалогенні властивості слини. Визначали кількісні тезіокристалоскопічні характеристики дегідратації зразків слини за певною системою оцінних критеріїв (тезиграфічний індекс (ТІ), коефіцієнт поясності (К), а також ступінь деструкції фасцій (СДФ) та краєва зона (КЗ)). Узагальнені результати визначення кристалоскопічних характеристик слини пробандів проти значень їх норми наведено в табл. 3.

Результати виконаного дослідження свідчать про високу варіабельність кристалогенних властивостей слини в обстежених пробандів, тобто вони мають неоднаковий фізико-хімічний склад. Усі дослідні зразки мали показники, які суттєво відрізнялися від норми (табл. 3), що може свідчити про наявність певних захворювань шлунково-кишкового тракту або стоматологічних патологій без явних ознак патологічного процесу.

Результати дослідження кристалоскопічних та тезіокристалоскопічних характеристик дослідної рідини після використання розробленого ополіскувача протягом 3 міс. наведено в табл. 4.

Отже, за даними табл. 4, за більш тривалого використання експериментального зразка ополіскувача для рота спостерігаємо позитивну динаміку, відбувається нормалізація досліджуваних показників, що свідчить про ефективність розробленого препарату.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Наведено теоретичне й експериментальне обґрунтування складу оригінального препарату ополіскувача порожнини рота багатоаспектної дії

Таблиця 4

Узагальнені кристалоскопічні та тезіокристалоскопічні характеристики слини після використання розробленого ополіскувача

Кристалоскопічні характеристики слини	Після використання розробленого ополіскувача	
	Через 14 днів	Через 3 міс.
Індекс структурності	1,93 ± 0,04	2,12 ± 0,03
Кристалізованість	1,88 ± 0,06	2,06 ± 0,05
Ступінь деструкції фасцій	1,52 ± 0,10	1,31 ± 0,09
Краєва зона	1,14 ± 0,08	1,29 ± 0,10
Тезиграфічний індекс	2,11 ± 0,05	2,15 ± 0,04
Коефіцієнт поясності	1,95 ± 0,11	2,03 ± 0,14
Ступінь деструкції фасцій	1,28 ± 0,12	1,15 ± 0,13
Краєва зона	1,14 ± 0,04	1,22 ± 0,05

Примітка: n = 5.

з дезодорувальним ефектом для застосування в разі галітозу (екстракт рідкий лопуха, нагідок, подорожника, хвоща, шавлії, цикорію (1 : 4); чебрецю та лимона олія ефірна, ксиліт, полісорбат-20, гліцерин, ПЕГ-40 гідрогенізована касторова олія, вода очищена). Результати випробувань засвідчили необхідність додати до складу ополіскувача для порожнини рота антимікробні консерванти. Враховуючи вимоги безпечності та економічності і дещо вищу антимікробну активність, перспективним консервантом обрали калію сорбат у мінімально дієвій із досліджуваних концентрацій – 0,1 %.

Методом салівадіагностики досліджено кристалоскопічні та тезіокристалоскопічні характеристики слини пробандів. Спостерігали позитивну динаміку й певну нормалізацію досліджуваних показників, що свідчить про ефективність розробленого препарату.

Отримані дані будуть використані для подальшого розроблення методів контролю якості на лікувально-профілактичний препарат – ополіскувач для порожнини рота.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>.
2. Figueiredo L. C. The relationship of oral malodor in patients with or without periodontal disease. *J. Periodontol.* 2012. Vol. 73, № 11. P. 1338-1342. DOI: 10.1902/jop.2002.73.11.1338.
3. Донцова Д. А., Рябоконе Е. Н. Изучение гигиенической эффективности ополаскивателей полости рта. *Український медичний альманах.* 2013. Т. 16, № 1 (додаток). С. 31-32.
4. Копельян Н. М., Копельян В. Є. Вплив стану гігієни порожнини рота на перебіг генералізованого пародонтиту *Український медичний альманах.* 2013. Т. 16, № 1 (додаток). С. 117-118.
5. Назарян Р. С., Кривенко Л. С. Улучшение показателей клинической эффективности мероприятий профессиональной гигиены полости рта. *Український медичний альманах.* 2013. Т. 16, № 1 (додаток). С. 77-78.
6. Петрушанко Т. О., Іленко Н. В., Іленко Н. М. Клінічні та інформаційні аспекти галітозу у майбутніх лікарів і можливості його корекції. *Современная стоматология.* 2009. № 3. С. 79-82.
7. Лісецька І., Рожко М. Стан гігієни ротової порожнини й рівень санітарно-гігієнічних знань в осіб підліткового та юнацького віку, які палять. *Терапевтика.* 2021. Т. 2, № 4. С. 28-32.
8. Bıcak D. A. A Current Approach to Halitosis and Oral Malodor – A Mini Review. *Open Dent. J.* 2018. № 12. P. 322-330. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874210601812010322>.
9. Tonzetich J., Ng S. K. Reduction of malodor by oral cleansing procedures. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 2012. Vol. 42. P. 172-181. DOI: 10.1016/0030-4220(76)90121-3.
10. Каськова Л. Ф., Батіг В. М., Абрамчук І. І. Стан ротової хвороби та профілактика стоматогічних захворювань у підлітків, які навчаються в різних закладах освіти за різними формами навчання. *Буковинський медичний вісник.* 2017. Т. 21, № 2 (82). С. 137-143. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.77>.
11. Preethanath R. S., Ibraheem W. I., Anil A. Pathogenesis of Gingivitis. *Intech. Open.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.91614>.
12. Sterer N., Rubinstein Y. Effect of various natural medicinals on salivary protein putrefaction and malodor production. *Quintessence international.* 2012. Vol. 37, № 8. P. 653-658.
13. Reiss M. Bad breath-etiological, diagnostic and therapeutic problems. *Wien Med Wochenschr.* 2012. Vol. 150, № 5. P. 98-100.
14. Relationship between total salivary protein content and volatile sulfur compounds levels in malodor patients / P. Soparomamorn et al. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2010. Vol. 103. P. 655-660. DOI: 10.1016/j.tripleo.2006.08.023.
15. Дерев'яно О. Р. Поширеність галітозу серед учнів школи. *Актуальні питання науково-практичної стоматології* : матеріали з міжнар. стоматологічної конф. студентів та молодих вчених, м. Ужгород, 20-22 квіт. 2017 р. Ужгород, 2017. С. 144-146. URL: <https://www.uzhnu.edu.ua/en/infocentre/get/13864>.
16. Self-reported halitosis and associated demographic and behavioral factors / F. C. Milanese et al. *Brazilian Oral Res.* 2016. Vol. 30, № 1. P. e71. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0071>.
17. Prevalence and relevant factors of halitosis in Chinese subjects: A clinical research / M. Du et al. *BMC Oral Health.* 2016. № 19. P. 734-744. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0734-4>.
18. Awano S., Koshimune S., Karihara E. The assessment of methyl mercaptan, an important clinical marker for the diagnosis of oral malodor. *J. Dent.* 2012. Vol. 32, № 74. P. 555-559. DOI: 10.1016/j.jdent.2004.06.001.
19. Baehni P.C., Guggenheim B. Potential of diagnostic microbiology for treatment and prognosis of dental caries and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2010. Vol. 7, № 3. P. 259-277. DOI: 10.1177/10454411960070030401.
20. Bernie K. M. The causes and management of oral malodor. *Dent. Today.* 2012. Vol. 21, № 2. P. 92-97.
21. Bollen C. M., Rompen E. H., Demanez J. P. Halitosis: a multidisciplinary problem. *Rev Med Liege.* 2013. Vol. 54, № 1. P. 32-36. DOI: 10.1038/ijos.2012.39.
22. Hampelska K., Jaworska M. M., Babalska Z. Ł., Karpiński T. M. The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, № 8. P. 2484. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9082484>.
23. Mogilnicka I., Bogucki P., Ufnal M. Microbiota and Malodor – Etiology and Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 8. P. 2886. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21082886>.
24. Tonzetich J. Production and origin of oral malodor: a review of mechanisms and methods of analysis. *J. Periodontol.* 2010. Vol. 48. P. 13-20. DOI: 10.1902/jop.1977.48.1.13.
25. Effects of Oral Probiotics on Subjective Halitosis, Oral Health, and Psychosocial Health of College Students: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study / D.-S. Lee et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. Vol. 18, № 13. P. 1143. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18031143>.
26. Vali A., Roohafza H., Keshteli A. H., Afghari P. The Study on the Epidemiology of Psychological, Alimentary Health and Nutrition. *Int. Dental J.* 2015. Vol. 65, № 13. P. 120-126. DOI: <https://doi.org/10.1111/idj.12153>.
27. Anti-Halitosis Effect of Toothpaste Supplemented with Alkaline Extract of the Leaves of *Sasasenansensis* Rehder / H. Sakagami et al. *In Vivo.* 2016. № 2. P. 107-111.
28. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014, 2015, 2018.
29. ДСТУ 2472-2006. Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення. Державний стандарт України. Вид. офіц. (чинний від 2007-07-01). Київ : Держстандарт України, 2006. 66 с.
30. Засоби гігієни ротової порожнини рідкі. Загальні технічні умови. ДСТУ 4186: 2003 [Чинний від 2004-07-01]. Київ : Держспоживстандарт України, 2004. 8 с.
31. Фармацевтична енциклопедія. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>.
32. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.

33. Gonçalves G. M., Bottaro M., Nilson A. C. Effect of the *Thymus vulgaris* essential oil on the growth of *Streptococcus mutans*. *Revista de Ciências Farmacéuticas Básica e Aplicada*. 2011. № 32. P. 375–380.
34. Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. Київ : МОЗ України. 2015. 109 с.
35. Мінцер О. П., Ткаченко Ю. В., Слободской Р. Б., Литвиненко О. С. Перспективи дослідження кристалогенезу ротової рідини в доказовій ортодонтії. *Медицина інформатика та інженерія*. 2012. № 4. С. 38-41. DOI: <https://doi.org/10.11603/mic.1996-1960.2011.4.13>.
36. Цубер В. Ю., Тарасенко К. В., Омельченко О. С. Салівадігностика – об’єктивний метод оцінки психоемоційного напруження у людини. *Український медичний альманах*. 2013. Т. 16, № 1 (додаток). С. 99-101.

REFERENCES

1. Derzhavnyi reiestr likars'kykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>.
2. Figueiredo, L. C. (2012). The relationship of oral malodor in patients with or without periodontal disease. *J. Periodontol.*, 73 (11), 1338-1342. doi: 10.1902/jop.2002.73.11.1338.
3. Dontsova, D. A., Riabokon', E. N. (2013). *Ukrains'kyi medychnyi al'manakh.*, 16 (1 (dodatok)), 31-32.
4. Kopel'ian, N. M., Kopel'ian, V. YE. (2013). *Ukrains'kyi medychnyi al'manakh.*, 16 (1 (dodatok)), 117-118.
5. Nazarian, R. S., Kryvenko, L. S. (2013). *Ukrains'kyi medychnyi al'manakh.*, 16 (1 (dodatok)), 77-78.
6. Petrushanko, T. O., Ilenko, N. V., Ilenko, N. M. (2009). *Sovrem. Stomatolohiia*, 3, 79–82.
7. Lisets'ka, I., Rozhko, M. (2022). *Tera-pevtyka*, 2 (4), 28-32.
8. Bicak, D. A. (2018). A Current Approach to Halitosis and Oral Malodor – A Mini Review. *Open Dent. J.*, 12, 322–330. doi: <https://doi.org/10.2174/1874210601812010322>.
9. Tonzetich, J., Ng, S. K. (2012). Reduction of malodor by oral cleansing procedures. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 42, 172-181. doi: 10.1016/0030-4220(76)90121-3.
10. Kas'kova, L. F., Batih, V. M., Abramchuk, I. I. (2017). *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk*, 21 (2 (82)), 137–143. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.77>.
11. Preethanath, R. S., Ibraheem, W. I., Anil, A. (2020). Oral Diseases. Chapter Pathogenesis of Gingivitis. *Intech. Open*. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.91614>.
12. Sterer, N., Rubinstein, Y. (2012). Effect of various natural medicinals on salivary protein putrefaction and malodor production. *Quintessence international.*, 8 (37), 653-658.
13. Reiss, M. (2012). Bad breath-etiological, diagnostic and therapeutic problems. *Wien Med Wochenschr.*, 150 (5), 98-100.
14. Sopapornamorn, P., Ueno, M., Shinada, K., Yanagishita, M., Kawaguchi, Y. (2010). Relationship between total salivary protein content and volatile sulfur compounds levels in malodor patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 103, 655-660. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.08.023.
15. Derevianko, O. R. (2017). Proceeding from Aktualni pytannia naukovo-praktychnoi stomatolohii : *materialy z mizhnar. stomatolohichnoi konf. studentiv ta molodykh vchenykh (20–22 kvitnya 2017 r.)*. (pp. 144–146). Uzhhorod. Available at: <https://www.uzhnu.edu.ua/en/infocentre/get/13864>.
16. Milanese, F. C., Kauer, B., Wagner, T. P., Daut, L. D., Haas, A. N. (2016). Self-reported halitosis and associated demographic and behavioral factors. *Brazilian Oral Res.*, 30 (1), e71. doi: <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0071>.
17. Du, M., Li, L., Jiang, H., Zheng, Y., Zhang, J. (2016). Prevalence and relevant factors of halitosis in Chinese subjects: A clinical research. *BMC Oral Health.*, 19, 734–744. doi: <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0734-4>.
18. Awano, S., Koshimune, S., Karihara, E. (2012). The assessment of methyl mercaptan, an important clinical marker for the diagnosis of oral malodor. *J. Dent.*, 32 (74), 555-559. doi: 10.1016/j.jdent.2004.06.001.
19. Baehni, P. C., Guggenheim, B. (2010). Potential of diagnostic microbiology for treatment and prognosis of dental caries and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.*, 7 (3), 259-277. doi: 10.1177/10454411960070030401.
20. Bernie, K. M. (2012). The causes and management of oral malodor. *Dent. Today*, 21 (2), 92-97.
21. Bollen, C. M., Rompen, E. H., Demanez, J. P. (2013). Halitosis: a multidisciplinary problem. *Rev Med Liege*, 54 (1), 32-36. doi: 10.1038/ijos.2012.39.
22. Hampelska, K., Jaworska, M. M., Babalska, Z. Ł., Karpiński, T. M. (2020). The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. *J. Clin. Med.*, 9 (8), 2484. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9082484>.
23. Mogilnicka, I., Bogucki, P., Ufnal, M. (2020). Microbiota and Malodor – Etiology and Management. *Int. J. Mol. Sci.*, 21 (8), 2886. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21082886>.
24. Tonzetich, J. (2010). Production and origin of oral malodor: a review of mechanisms and methods of analysis. *J. Periodontol.*, 48, 13-20. doi: 10.1902/jop.1977.48.1.13.
25. Lee, D.-S., Kim, M., Nam, S.-H., Kang, M.-S., Lee, S.-A. (2021). Effects of Oral Probiotics on Subjective Halitosis, Oral Health, and Psychosocial Health of College Students: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18 (13), 1143. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18031143>.
26. Vali, A., Roohafza, H., Keshteli, A. H., Afghari, P. (2015). The Study on the Epidemiology of Psychological, Alimentary Health and Nutrition. *Int. Dental J.*, 65 (3), 120–126. doi: <https://doi.org/10.1111/idj.12153>.
27. Sakagami, H., Sheng, H., Ono, K., Komine, Y., Miyadai, T., Terada, Y. et al. (2016). Anti-Halitosis Effect of Toothpaste Supplemented with Alkaline Extract of the Leaves of *Sasasenensis* Rehder. *In Vivo*, 2, 107–111.
28. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2014, 2015, 2018). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (Vols. 1-3). Kharkiv.

29. Derzhavnyy standart Ukrainy. (2006). *DSTU 2472-2006. Produktsiia parfumerno-kosmetychna. Terminy ta vyznachennia*. Kyiv, 66.
30. Derzhavnyy standart Ukrainy. (2004). *DSTU 4186: 2003. Zasoby hihiieny rotovoi porozhnyny ridki. Zahal'ni tekhnichni umovy*. Kyiv, 8.
31. Farmatsevtichna entsyklopediia Available at: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>.
32. Harna, S. V., Vladymyrova, I. M., Burd, N. B. et al. (2016). *Suchasna fitoterapiia*. Kharkiv: Drukarnia Madryd, 580.
33. Gonçalves, G. M., Bottaro, M., Nilson, A. C. (2011). Effect of the *Thymus vulgaris* essential oil on the growth of *Streptococcus mutans*. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 32, 375–380.
34. MOZ Ukrainy. (2015). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.5:2015 «Vymohy do vyhotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek»*. Kyiv, 109.
35. Mintser, O. P., Tkachenko, Yu. V., Slobodskoy, R. B., Lytvynenko, O. S. (2012). *Medychna informatyka ta inzheneriia*, 4, 38-41. doi: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2011.4.13>.
36. Tsuber, V. Yu., Tarasenko, K. V., Omel'chenko, O. Ye. (2013). *Ukrains'kyi medychnyi al'manakh.*, 16 (1 (dodatok)), 99-101.

Відомості про авторів:

Мацюк О. Д., аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: matsiukksenija@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6337-4796>

Калюжная О. С., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kalyuzhnayao.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Вишнеvska Л. І., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: liliiavshnevska@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Information about authors:

Matsiuk O. D., postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: matsiukksenija@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6337-4796>

Kaliuzhnaia O. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: kalyuzhnayao.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Vyshnevska L. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: liliiavshnevska@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Надійшла до редакції 24.01.2023 р.