Б. С. БУРЛАКА (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>), канд. фарм. наук, доцент,
І. Ф. БЄЛЕНІЧЕВ (<https://orcid.org/0000-0003-1273-5314>), д-р біол. наук, проф.,
В. В. ГЛАДИШЕВ (<https://orcid.org/0000-0001-5935-4856>), д-р фарм. наук, проф.

Запорізький державний медичний університет

ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ З НООПЕПТОМ

Ключові слова: ноопепт, термогравіметричний аналіз, назальна форма

B. S. BURLAKA (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>),

I. F. BELENICHEV (<https://orcid.org/0000-0003-1273-5314>),

V. V. GLADYSHEV (<https://orcid.org/0000-0001-5935-4856>)

Zaporizhzhia State Medical University

THERMOGRAVIMETRIC INVESTIGATION OF A NEW INTRANASAL GEL WITH NOOPEPT

Key words: noopept, thermogravimetric analysis, nasal form

Останнім часом в світі спостерігається негативна динаміка збільшення захворювань центральної нервової системи. Так, за даними публікацій, у пацієнтів спостерігають ріст таких нейродегенеративних захворювань, як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, шизофренія, мігрень, розсіяний склероз та інші патології, які призводять до порушень когнітивно-мнестичних функцій організму [1, 2, 3].

Незважаючи на існуючий широкий арсенал лікарських засобів різноманітних фармакологічних груп, які застосовують для терапії таких захворювань, не завжди вдається досягти належного терапевтичного ефекту. Це пов'язано зі складними патогенетичними механізмами перебігу хвороб центральної нервової системи, а також завдяки низькій нейродоступності більшості активних сполук [4, 5].

Створення лікарських форм на базі нейропептидів із високою фармакологічною активністю, нейродоступністю та поліпшеними біофармацевтичними властивостями є актуальною проблемою сьогодення. Увагу заслуговує розробка нової інтраназальної лікарської форми з ноопептом [6, 7, 8], яка матиме високу нейродоступність та терапевтичну ефективність.

Термогравіметричний аналіз, завдяки чутливим вимірам зміни маси зразка у разі зміни температури, можливо широко застосовувати під час фармацевтичного розроблення нових лікарських форм. Такий метод дає змогу отримувати детальну інформацію щодо термодинамічних даних дослідних зразків і здійснювати оцінювання теплових ефектів як окремих інгредієнтів, так і готової лікарської форми з метою вивчення можливої хімічної взаємодії компонентів лікарського засобу в широкому діапазоні температур, а також обґрунтування температурного режиму в технології виготовлення композиції [9, 10, 11, 12].

На кафедрах технології ліків і фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету в рамках теми НДР «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження фармакотерапевтичних систем трансмукозної доставки лікарських речовин» (№ держреєстрації 0112U005635) в результаті комплексних фізико-хімічних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень розроблено склад нової інтраназальної форми з ноопептом, яка містить: 1% ноопепту, 5% гліцерину та бішофіту полтавського (стандартизованого на кафедрі технології ліків ЗДМУ), розчин натрій карбоксиметилцелюлози та 1% твіну-80.

Мета роботи – виконання термогравіметричних досліджень щодо обґрунтування можливості поєднання діючих та допоміжних речовин у новому інтраназальному гелі з ноопептом та характеристика температурного режиму його виготовлення.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкти термогравіметричних досліджень використовували окремі інгредієнти назального гелю: ноопепт (CAS №157115-85-0, отримано від Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity: $\geq 98\%$), бішофіт полтавський (розчин, стандартизований на кафедрі технології ліків ЗДМУ), полісорбат-80 (отримано від ТОВ «Синбіас», м. Київ), натрій КМЦ (отримано від ТОВ «Синбіас», м. Київ), гліцерин (отримано від ТОВ «Синбіас», м. Київ), бензалконію хлорид (отримано від ТОВ «Исток-плюс», м. Запоріжжя), а також виготовлені нами інтраназальний гель без ноопепта та гель із ноопептом. Термографічний аналіз здійснювали на приладі дериватограф-«Shimadzu DTG-60» (Японія) із платиново-платинородієвою термопарою за нагрівання зразків в алюмінієвих тиглях (від 15 до 250 °C). Як еталонну субстанцію використовували $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Швидкість нагрівання становила 10 °C за хвилину. Маса досліджуваних зразків була від 19,22 мг до 57,21 мг. Одержані дані дериватограф графічно фіксував у вигляді кривих T, DTA, TGA. Крива T на дериватограмі показує зміну температури, а крива TGA – зміну маси зразка в період дослідження. Крива DTA відображає диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні та екзотермічні максимуми, може бути використана для якісної оцінки дериватограми.

Результати дослідження та обговорення

На початковому етапі дослідження робили термогравіметричний аналіз окремих компонентів назального гелю, а саме: ноопепта, бішофіту полтавського, полісорбата-80, натрій КМЦ, гліцерину, бензалконію хлориду, результати подано на рис. 1–6.

Рис. 1. Дериватограма субстанції ноопепта

Рис. 2. Дериватограма розчину бішофіту полтавського стандартизованого

Рис. 3. Дериватограма емульгатора полісорбата-80

Рис. 4. Дериватограма гелеутворювача натрій КМЦ

Рис. 5. Дериватограма гліцерину

Рис. 6. Дериватограма консерванта бензалконію хлориду

Як видно з наведених даних (рис. 1), діюча речовина ноопепт є відносно термічною сполукою в діапазоні температур від 24 до 250 °C. Втрата маси зразка від початку дослідження до сьомої хвилини експерименту становила всього 0,02 мг (0,09%), також на сьомій хвилині експерименту за температури 94,36 °C спостерігали деякий ендотермічний ефект, який може характеризувати температуру плавлення зразка. На тринадцятій хвилині експерименту втрата маси зразка за температури 163,11 °C становила 0,04 мг (0,18%), а на двадцять першій хвилині дослідів маса зразка зменшилася на 0,83 мг (3,71%).

Дериватограма розчину бішофіту полтавського (рис. 2) висвітлює постійну зміну маси зразка під час нагрівання, що, ймовірно, пов'язано з випаровуванням водної фази. Так, вже на третій хвилині експерименту за температури 54 °C зміна маси зразка становила 1,34 мг (3,29%), а на шостій хвилині за температури 80,10 °C втрата маси становила 6,14 мг (15,09%). Далі маса зразка стрімко зменшувалась і наприкінці експерименту становила 30,05 мг (73,85%).

Дериватограма емульгатора полісорбата-80 (рис. 3) свідчить про наявні незначні теплові ефекти та повільну втрату маси зразка. Втрата маси полісорбату-80 від початку експерименту до кінця дослідження становила 1,17 мг (3,79%), що характеризує її як відносно стабільну та невибагливу з технологічної точки зору речовину.

Дериватограма гелеутворювача натрій КМЦ (рис. 4) на шостій хвилині дослідження за температури 76,65 °C окреслює ендотермічний ефект, втрата маси зразка при цьому становила від початку експерименту 1,16 мг (6,04%). Тому в технології виготовлення лікарської форми потрібно дотримуватися температурного режиму для попередження руйнування сполуки.

Дериватограма неводного розчинника гліцерину (рис. 5) характеризує сполуку як стабільну речовину в діапазоні температур від 22 до 135 °C, втрата маси дослідного зразка від початку експерименту становила 0,24 мг (0,5%).

Дериватограма консерванту бензалконію хлориду (рис. 6) характеризує сполуку як термолабільну, а саме окреслює наявні теплові ефекти та постійну зміну маси зразка консерванта в процесі експерименту. Вже на п'ятій хвилині експерименту за температури 60,01 °C маса дослідного зразка змінилась на 2,84 мг (7,31%), а на майже десятій хвилині за температури 101,75 °C зміна маси становила 9,23 мг (23,75%). Враховуючи дані літератури про температуру плавлення бензалконію хлориду та одержані результати, можна стверджувати, що в технологічному процесі виготовлення лікарської форми таку сполуку доцільно вносити до рецептури за мінімального нагрівання.

На наступному етапі здійснювали термогравіметричне дослідження готового гелю без ноопепта, який в своєму складі містив бішофіт полтавський, полісорбат-80, натрій КМЦ, гліцерин, бензалконію хлорид та воду очищену, а також гель із ноопептом. Одержали такі дериватограми (рис. 7, 8).

Вивчаючи дериватограми гелів без ноопепту та з ноопептом виявили, що назальні гелі мають подібну динаміку зміни масу зразків та характер теплових ефектів. На дериватограмі з ноопетом спостерігається постійна втрата маси дослідного зразка. Так, на п'ятій хвилині від початку експерименту за температури 49,03 °C зміна маси становила 2,56 мг (4,47%), на восьмій хвилині – 9,82 мг (17,16%), а потім на тринадцятій хвилині за температури 98,02 °C – 34,85 мг (60,92%). Ймовірно, стрімка втрата маси зразка зумовлена наявністю великої кількості водної фази в рецептурі готового гелю з ноопептом. Характер наявних теплових ефектів на дериватограмі гелю з ноопептом співпадає з тепловими ефектами окремих допоміжних компонентів гелевої основи, що, в свою чергу, підтверджує відсутність взаємодії компонентів між собою.

Рис. 7. Дериватограма гелю без ноопепта

Рис. 8. Дериватограма гелю з ноопептом

Висновки

1. Виконано термогравіметричні дослідження діючих та допоміжних речовин інтраназального гелю з ноопептом.
2. Встановлено, що технологічний процес виготовлення гелю з ноопептом доцільно здійснювати з урахуванням термолабільних сполук, а саме, консервант доцільно вводити до рецептури за температури не вище 40 °C.
3. Виявлено, що розроблена лікарська форма гелю з ноопептом є сумішню діючих та допоміжних речовин, інгредієнти яких не взаємодіють між собою та можуть поєднуватися в одній лікарській формі.

Список використаної літератури

1. What Are Neurological Disorders? – URL: <http://www.who.int/features/qa/55/en> (accessed on 20 september 2019)
2. Choi S., Krishnan J., Ruckmani K. Cigarette smoke and related risk factors in neurological disorders: An update // Biomed. Pharmacother. – 2017. – N 85. – P. 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.118>
3. Silberberg D., Anand N. P., Michels K., Kalaria R. N. Brain and other nervous system disorders across the lifespan – Global challenges and opportunities // Nature. – 2015. – N 527. – P. S151–S154. <https://doi.org/10.1038/nature16028>
4. Дейко Р. Д., Штриголь С. Ю., Колобов О. О., Мищенко О. Я. Корекція неврологічних і когнітивних порушень при церебральній ішемії оригінальними нейроактивними олігопептидами // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2015. – № 1. – С. 24–29. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ft_2015_1_5
5. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. – М.: Медпрессинформ, 2013. – 160 с.
6. Островская Р. У., Гудашиева Т. А., Воронина Т. А., Серединин С. Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат // Экспер. клин. фармакол. – 2002. – № 5. – С. 66–72.
7. Boyko S. S., Zherdev V. P., Shevchenko R. V. Pharmacokinetics of noopept and its active metabolite cyclopropyl glycine in rats // Biomed. Khim. – 2018. – N 64 (5). – P. 455–458. <https://doi.org/10.18097/pbmc20186405455>
8. Gürbüz P., Düzova H., Yildiz A. et al. Effects of noopept on cognitive functions and pubertal process in rats with diabetes // Life Sci. – 2019. – N 233. – P. 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116698>
9. Безнапа Ю. О. Термогравіметричний аналіз гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота // Фармац. журн. – 2013. – № 3. – С. 52–56.
10. Королев Д. В., Суворов К. А. Определение физико-химических свойств компонентов и смесей дериватографическим методом. – СПб: СПбГТИ (ТУ), 2003. – 33 с.
11. Saber R. A., Attia A. K., Salem W. M. Thermal analysis study of antihypertensive drugs telmisartan and cilazapril // Adv. Pharm. Bull. – 2014. – N 4(3). – P. 283–287. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.041>
12. Shamsipur M., Pourmortazavi S. M., Beigi A. A. M. et al. Thermal stability and decomposition kinetic studies of acyclovir and zidovudine drug compounds // AAPS PharmSciTech. – 2013. – № 14 (1). – P. 287–293. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9916-y>

References

1. What Are Neurological Disorders? – URL: <http://www.who.int/features/qa/55/en> (accessed on 20 september 2019)
2. Choi S., Krishnan J., Ruckmani K. Cigarette smoke and related risk factors in neurological disorders: An update // *Biomed. Pharmacother.* – 2017. – N 85. – P. 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.118>
3. Silberberg D., Anand N. P., Michels K., Kalaria R. N. Brain and other nervous system disorders across the lifespan – Global challenges and opportunities // *Nature.* – 2015. – N 527. – P. S151–S154. <https://doi.org/10.1038/nature16028>
4. Deiko R. D. Korektsiia nevrolohichnykh i kohnityvnykh porushen pry tserebralnii ishemii oryhinalnymy neiroaktyvnymy olihopeptydamy // *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia.* – 2015. – № 1. – S. 24–29. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt_2015_1_5
5. Gusev E. I. Kognitivnye narusheniia pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniiaxh. – M.: MedpresSinform, 2013. – 160 s.
6. Ostrovskaia R. U., Gudasheva T. A., Voronina T. A., Seredinin S. B. Originalnyi nootropnyi i neiroprotektivnyi preparat // *Ehksper. klin. farmakol.* – 2002. – № 5. – S. 66–72.
7. Boyko S. S., Zherdev V. P., Shevchenko R. V. Pharmacokinetics of noopept and its active metabolite cycloprolyl glycine in rats // *Biomed. Khim.* – 2018. – N 64 (5). – P. 455–458. <https://doi.org/10.18097/pbmc20186405455>
8. Gürbüz P., Düzova H., Yıldız A. et al. Effects of noopept on cognitive functions and pubertal process in rats with diabetes // *Life Sci.* – 2019. – N 233. – P. 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116698>
9. Bezpala Yu. O., Baranova I. I. Termohravimetrychnyi analiz heliu dlia likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan slyzovoi obolonky porozhnyny rota // *Farmats. zh.* – 2013. – № 3. – S. 52–56.
10. Korolev D. V. Opredelenie fiziko-khimicheskikh svoistv komponentov i smesi derivatograficheskimi metodom. – SPb: SPBGIT(TU), 2003. – 33 s.
11. Saber R. A., Attia A. K., Salem W. M. Thermal analysis study of antihypertensive drugs telmisartan and cilazapril // *Adv. Pharm. Bull.* – 2014. – N 4(3). – P. 283–287. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.041>
12. Shamsipur M., Pourmortazavi S. M., Beigi A. A. M. et al. Thermal stability and decomposition kinetic studies of acyclovir and zidovudine drug compounds // *AAPS PharmSciTech.* – 2013. – № 14 (1). – P. 287–293. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9916-y>

Надійшла до редакції 29 жовтня 2019 р.

Прийнято до друку 8 листопада 2019 р.

Б. С. Бурлака (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>),

І. Ф. Беленічев (<https://orcid.org/0000-0003-1273-5314>),

В. В. Гладішев (<https://orcid.org/0000-0001-5935-4856>)

Запорізький державний медичний університет

ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ З НООПЕПТОМ

Ключові слова: ноопепт, термогравіметричний аналіз, назальна форма

А Н О Т А Ц І Я

Останнім часом в світі спостерігається негативна динаміка збільшення захворювань центральної нервової системи. Створення лікарських форм на базі нейропептидів із високою фармакологічною активністю, нейродоступністю та поліпшеними біофармацевтичними властивостями є актуальною проблемою сьогодення. Увагу заслуговує розробка нової інтраназальної лікарської форми з ноопептом, яка матиме високу нейродоступність та терапевтичну ефективність. Мета роботи – виконання термогравіметричних досліджень щодо обґрунтування можливості поєднання діючих та допоміжних речовин у новому інтраназальному гелі з ноопептом та характеристика температурного режиму його виготовлення.

Як об'єкти термогравіметричних досліджень використовували окремі інгредієнти назального гелю: ноопепт (CAS № 157115-85-0, Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity: $\geq 98\%$), бішофіт полтавський (розчин, стандартизований на кафедрі технології ліків ЗДМУ), полісорбат-80 (ТОВ «Синбіас», м. Київ), натрій КМЦ (ТОВ «Синбіас», м. Київ), гліцерин (ТОВ «Синбіас», м. Київ), бензалконію хлорид (ТОВ «Исток-плюс», м. Запоріжжя), а також виготовлені нами інтраназальний гель без ноопепту та гель з ноопептом. Термографічний аналіз здійснювали на приладі дериватограф-«Shimadzu DTG-60» (Японія) із платиново-платинородієвою термopарою за нагрівання зразків в алюмінієвих тиглях (від 15 до 250 °C). Як еталонну субстанцію використовували α -Al₂O₃. Швидкість нагрівання становила 10 °C за хвилину. Маса досліджуваних зразків була від 19,22 мг до 57,21 мг.

У результаті термогравіметричних досліджень діючих та допоміжних речовин інтраназального гелю з ноопептом встановлено, що технологічний процес виготовлення гелю з ноопептом доцільно здійснювати з урахуванням термолабільних сполук, а саме, консервант доцільно вводити до рецептури за температури не вище 40 °C. Виявлено, що розроблена лікарська форма гелю з ноопептом є сумішшю діючих та допоміжних речовин, інгредієнти яких не взаємодіють між собою та можуть поєднуватися в одній лікарській формі.

Б. С. Бурлака (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>),
И. Ф. Беленичев (<https://orcid.org/0000-0003-1273-5314>),
В. В. Гладышев (<https://orcid.org/0000-0001-5935-4856>)

Запорожский государственный медицинский университет

ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО ИНТРАНАЗАЛЬНО ГЕЛЯ С НООПЕПТОМ

Ключевые слова: ноопепт, термогравиметрический анализ, назальная форма

А Н Н О Т А Ц И Я

В последнее время в мире наблюдается негативная динамика увеличения заболеваний центральной нервной системы. Создание лекарственных форм на базе нейропептидов с высокой фармакологической активностью, нейродоступностью и улучшенными биофармацевтическими свойствами является актуальной проблемой современности. Внимания заслуживает разработка новой интраназальной лекарственной формы с ноопептом, которая будет иметь высокую нейродоступность и терапевтическую эффективность. Цель работы – проведение термогравиметрических исследований по обоснованию возможности сочетания действующих и вспомогательных веществ в новом интраназальном геле с ноопептом и характеристика температурного режима его изготовления.

В качестве объектов термогравиметрических исследований использовали отдельные ингредиенты назального геля: ноопепт (CAS № 157115-85-0, Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity: $\geq 98\%$), бишофит полтавский (раствор, стандартизированный на кафедре технологии лекарств ЗГМУ), полисорбат 80 (ООО «Синбиас», г. Киев), натрий КМЦ (ООО «Синбиас», г. Киев), глицерин (ООО «Синбиас», г. Киев), бензалкония хлорид (ООО «Исток-плюс», г. Запорожье), а также изготовленные нами интраназальный гель без ноопепта и гель с ноопептом. Термогравиметрический анализ осуществляли на приборе дериватограф-«Shimadzu DTG-60» (Япония) с платиновой-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях (от 15 до 250 °C). В качестве эталонной субстанции использовали $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Скорость нагревания составляла 10 °C в минуту. Масса исследуемых образцов была от 19,22 мг до 57,21 мг.

В результате термогравиметрических исследований действующих и вспомогательных веществ интраназального геля с ноопептом установлено, что технологический процесс изготовления геля с ноопептом целесообразно проводить с учетом термолабильных соединений, а именно, консервант целесообразно вводить в рецептуру при температуре не выше 40 °C. Выявлено, что разработанная лекарственная форма из геля с ноопептом является смесью действующих и вспомогательных веществ, ингредиенты которых не взаимодействуют между собой и могут сочетаться в одной лекарственной форме.

В. S. Burlaka (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>),
I. F. Belenichev (<https://orcid.org/0000-0003-1273-5314>),
V. V. Gladyshev (<https://orcid.org/0000-0001-5935-4856>)

Zaporizhzhia State Medical University

THERMOGRAVIMETRIC INVESTIGATIONS OF A NEW INTRANASAL GEL WITH NOOPEPT

Key words: noopept, thermogravimetric analysis, nasal form

A B S T R A C T

Recently, in the world, there is a negative dynamics of increasing diseases of the central nervous system. Creation of neuropeptide-based dosage forms with high pharmacological activity, neuroavailability and improved biopharmaceutical properties is an urgent problem today. The development of a novel intranasal dosage form with noopept that has high neuroavailability and therapeutic efficacy deserves attention. The purpose of the work is to conduct thermogravimetric studies to substantiate the possibility of combining active and auxiliary substances in a new intranasal gel with noopept and to characterize its temperature mode of manufacture.

The following were used as objects of thermogravimetric studies: separate nasal gel ingredients: noopept (CAS No. 157115-85-0, obtained from Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity: $\geq 98\%$), Bischofite Poltava (standardized solution at ZDMU medicine technology department), polysorbate-80 (obtained from Sinbias LLC in Kyiv), sodium CMC (obtained from Sinbias LLC in Kyiv), glycerol (obtained from Sinbias LLC in Kyiv), benzalkonium chloride (obtained from LLC East-plus in Zaporizhzhya), as well as a ready-made intranasal gel without noopept, and a gel with noopept. Thermographic analysis was performed on a Shimadzu DTG-60 (Japan) derivative with a platinum-platinum thermocouple while heating specimens in aluminum crucibles (15 to 250 °C). As the reference substance used $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. The heating rate was 10 °C per minute. The weight of the samples was from 19.22 mg to 57.21 mg.

As a result of thermogravimetric studies of the active and auxiliary substances of intranasal gel with noopept it is found that the technological process of making a gel with noopept is advisable to take into account thermolabile compounds, namely, a preservative, it is advisable to enter the formulation at a temperature not higher than 40 °C. It has been found that the developed formulation of noopept gel is a mixture of active and auxiliary substances, the ingredients of which do not interact and can be combined in one dosage form.

*Електронна адреса для листування з авторами: burlakabogdan@gmail.com
(Бурлака Б. С.)*