



Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми

Б. С. Бурлака^{*A-D}, І. Ф. Беленічев^{E,F}, В. В. Гладышев^{E,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Розроблення засобів швидкої доставки лікарських засобів – актуальний напрям сучасної фармації. У зв'язку з цим перспективним є назальний шлях введення лікарських речовин, що характеризується низкою переваг. Більша проникність назальної слизової оболонки з великою площею поверхні сприяє швидкому настанню терапевтичного ефекту. Назальний шлях оминає пресистемний метаболізм у печінці, що характерний для орального введення, легкий у застосуванні, зручний для пацієнта.

Для розроблення нової лікарської форми з ноотропними та нейропротективними властивостями обрали ноопепт. Ця речовина малотоксична, не виявляє побічних ефектів, характеризується проявами антиоксидантних і протизапальних властивостей, знижує прояви нейротоксичності кальцію та глутамату, поліпшує реологічні характеристики крові.

Мета роботи – визначити вплив допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми.

Матеріали та методи. Для дослідження обрали основні групи допоміжних речовин під час розробки назальної лікарської форми: мукоадгезивні та регулятори в'язкості (полімери) і зволожувачі (спирти). Визначали вивільнення ноопепту методом рівноважного діалізу за Кривчинським при $37,0 \pm 0,5$ °C крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан». Концентрацію ноопепту після 30 хвилин визначали методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 258 нм.

Результати. У результаті дисперсійного аналізу встановили, що $F_{\text{експерим.}} > F_{\text{табл.}}$ для обох факторів, отже, полімери та спирти чинять значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм. Після перевірки різниці середніх значень результатів за допомогою множинного рангового критерію Дункана побудували такі ряди переваг: натрій карбоксиметилцелюлоза (хітозан) > альгінат натрію (гіалуронат натрію); гліцерин > сорбіт > D-пантенол (без спирту).

Висновки. Визначили, що вид полімерів гідрофільних основ і спирти для зволоження слизової оболонки значущо впливають на вивільнення ноопепту із назальних лікарських форм. Оптимальне вивільнення ноопепту забезпечують натрій карбоксиметилцелюлоза і хітозан з додаванням гліцерину.

Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождение ноопепта из назальной лекарственной формы

Б. С. Бурлака, И. Ф. Беленичев, В. В. Гладышев

Разработка средств быстрой доставки лекарственных средств – актуальное направление современной фармации. В связи с этим перспективным является назальный путь введения лекарственных веществ, характеризующийся рядом преимуществ. Большая проницаемость назальной слизистой вместе со значительной площадью поверхности способствует быстрому достижению терапевтического эффекта. Назальный путь минует пресистемный метаболизм в печени, характерный для орального введения, легок в применении и удобен для пациента.

Для разработки новой лекарственной формы с ноотропными и нейропротективными свойствами выбран ноопепт. Это вещество малотоксично, не проявляет побочных эффектов, характеризуется проявлениями антиоксидантных и противовоспалительных свойств, снижает проявления нейротоксичности кальция и глутамата, улучшает реологические характеристики крови.

Цель работы – определить влияние вспомогательных веществ на высвобождение ноопепта из назальной лекарственной формы.

Материалы и методы. Для исследования выбраны основные группы вспомогательных веществ при разработке назальной лекарственной формы: мукоадгезивные и регуляторы вязкости (полимеры) и увлажнители (спирты). Определяли высвобождение ноопепта методом равновесного диализа по Кривчинскому при $37,0 \pm 0,5$ °C через полупроницаемую мембрану – целофановую пленку «Купрофан». Концентрацию ноопепта после 30 минут определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 258 нм.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184198>

УДК: 615.45.032.21:615.31-021.633].07
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184198

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 304–308

Ключові слова: ноопепт, вивільнення, назальна лікарська форма.

*E-mail: burlakabogdan@gmail.com

Надійшла до редакції: 19.07.2019 // Після доопрацювання: 29.07.2019 // Прийнято до друку: 07.08.2019

Результати. В результаті дисперсійного аналізу встановлено, що $F_{\text{експерим.}} > F_{\text{табл.}}$ для обоих факторів, таким образом, полімери і спирти мають значиме вплив на высвобождение ноопепта из назальных лекарственных форм. После проверки различия средних значений результатов с помощью множественного рангового критерия Дункана построены следующие ряды преимуществ: натрий карбоксиметилцеллюлоза (хитозан) > альгинат натрия (гиалуронат натрия); глицерин > сорбит > D-пантенол (без спирта).

Выводы. Установили, что вид полимеров гидрофильных основ и спирты для увлажнения слизистой значимо влияют на высвобождение ноопета из назальных лекарственных форм. Оптимальное высвобождение ноопепта обеспечивают натрий карбоксиметилцеллюлоза и хитозан с добавлением глицерина.

Ключевые слова: ноопепт, высвобождение, назальная лекарственная форма.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 304–308

Study of excipients influence on the noopept releasing from the nasal dosage form

B. S. Burlaka, I. F. Bielenichev, V. V. Hladyshev

The development of medicines for fast delivery is the actual direction of modern pharmacy. In this connection, the nasal route of drug administration is perspective and has some advantages. The greater permeability of nasal mucosa with large surface area affords a rapid onset of therapeutic effect. The nasal route circumvents hepatic first-pass elimination associated with oral delivery; it is easily accessible and suitable for a patient.

For the development of the new dosage form with nootropic and neuroprotective characteristics, the noopept was chosen. This substance has low toxicity, does not have any side effects, is characterized by the anti-oxidant and anti-inflammatory activity, decreases the calcium and glutamate neurotoxicity, improves rheological properties of blood.

The aim of work is the determination of excipients' influence on the noopept releasing from the nasal dosage form.

Materials and methods. For the investigation, the basic groups of excipients for the development of nasal dosage form were chosen: mucoadhesives and viscosity modifiers (polymers) and humectants (alcohols). Noopept releasing was studied using equilibrium dialysis by Kravchinsky at 37 ± 0.5 °C through the semipermeable membrane – cellophane film "Kuprofan". Noopept concentration after 30 minutes was determined by the U –spectrophotometry at 258 nm.

Results. According to the results of the carried out variance analysis, it was determined that for both factors $F_{\text{эксперим.}} > F_{\text{табл.}}$, so the polymers and alcohols have a significant influence on the noopept releasing from the nasal dosage forms. After verification of average results of significant factors by the Duncan's multiple rank test the next preferred series was built: sodium carboxymethylcellulose (chitosan) > sodium alginate (sodium hyaluronate); glycerol > sorbit > D-panthenol (without alcohol).

Conclusions. It was determined that sort of polymer of hydrophilic bases and alcohols for moistening mucous membrane has a significant influence on noopept releasing from the nasal dosage forms. Sodium carboxymethylcellulose and chitosan with addition of glycerol provide with the optimal noopept releasing.

Key words: noopept, releasing, nasal dosage form.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 304–308

У сучасній фармації та медицині чималу увагу приділяють новим перспективним шляхам доставки ліків, як-от назальному. Враховуючи більшу проникність назальної слизової оболонки та велику площу поверхні, можливе швидке настання терапевтичного ефекту, таке застосування ліків дає змогу також зменшити тривалість усмоктування, а приймання препаратів – неінвазивне, зручне для пацієнта, не потребує особливих навичок. Це сприятиме підвищенню комплаєнтності лікування. Суттєвою перевагою назального шляху є можливість цільової доставки активних речовин до центральної нервової системи через ольфакторні нейрони та далі по структурах головного мозку за допомогою механізмів, що не пов'язані з кровоотоком, минаючи пресистемний метаболізм у печінці [1–3].

Для розроблення нової лікарської форми з ноотропними та нейропротективними властивостями обрали ноопепт – речовину пептидної природи ((S)-N-феніл-ацетил-L-пролінгліцину етиловий ефір). Речовина малотоксична, не має побічних ефектів, характеризується

проявами антиоксидантних і протизапальних властивостей, знижує прояви нейротоксичності кальцію та глутамату, поліпшує реологічні характеристики крові [4–7].

Мета роботи

Визначити вплив допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми.

Матеріали і методи дослідження

Для дослідження обрали основні групи допоміжних речовин під час розроблення назальної лікарської форми: мукоадгезивні та регулятори в'язкості (полімери) і зволожувачі. За даними фахової літератури, речовини, що збільшують в'язкість, можуть пролонгувати терапевтичний ефект. Для зменшення можливої подразнювальної дії через пересушування слизової оболонки при тривалому застосуванні до складу розчинів і гелів назальних рекомєндовано додавати зволожувачі – спирти [3].

Як допоміжні (полімери та спирти) застосували речовини, що широко використовуються в технології лікарських форм, доступні та описані у фаховій літературі [1,3,8].

Кількість полімерних речовин визначали, враховуючи вимоги ДФУ 2 вид., іншу нормативну документацію та відомості наукової літератури з розроблення назальних лікарських форм для доставки речовин пептидної природи; кількість спиртів-звложувачів становила 5 %.

Концентрація активної речовини у всіх композиціях становила 1 %. Ноопепт вводили до складу зразків після попереднього розчинення у частині води під час нагрівання. До кожної композиції додавали 5 % бішофіту полтавського для посилення зволожувального ефекту спиртів. Спирти та полімери розчиняли окремо в частині води, за виключенням хітозану, який розчиняли в розчині кислоти лимонної 10 %. До отриманих розчинів допоміжних речовин додавали розчин активного компонента й ретельно перемішували, доводили водою очищеною до відповідної маси. Усі зразки підлягали органолептичному контролю на відсутність ознак будь-яких взаємодій між компонентами (відсутність осаду, поява забарвлення тощо).

Дослідження здійснили за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [9]. У кожній чарунці експерименту по 3 повтори. Фактори, котрі досліджували: фактор А (вид полімеру) – А1 – хітозан 3 %, А2 – натрій карбоксиметилцелюлоза 0,3 %, А3 – натрію гіалуронат 0,7 %, А4 – натрію альгінат 0,5 %; фактор В (вид спирту): В1 – без спирту, В2 – сорбіт, В3 – гліцерин, В4 – D-пантенол. Для всіх композицій визначали вивільнення активної речовини.

Вивільнення ноопепту досліджували методом рівноважного діалізу за Крувчинським при $37,0 \pm 0,5$ °С крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан». Діаліз виконали в дифузійних чарунках Франца на 9-позиційній станції (PermeGear, Inc., США), як ді-

алізне середовище, враховуючи розчинність ноопепту, використовували 5 % розчин гліцерину. Концентрацію ноопепту після 30 хвилин визначали методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 258 нм на спектрофотометрі UV-2600 (Shimadzu Corporation, Японія) [10].

Результати та їх обговорення

Матриця планування експерименту та встановлені значення концентрації ноопепту в діалізаті (%) наведені в таблиці 1.

Результати дисперсійного аналізу наведені в таблиці 2. За результатами дисперсійного аналізу, $F_{\text{експерим.}} > F_{\text{табл.}}$ для обох факторів. Отже, полімери, спирти-звложувачі чинять значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм.

Після перевірки різниці середніх значень результатів за допомогою множинного рангового критерію Дункана побудували такі ряди переваг: натрій карбоксиметилцелюлоза (хітозан) > альгінат натрію (гіалуронат натрію) за фактором А (вид полімеру); гліцерин > сорбіт > D-пантенол (без спирту) за фактором В (вид спирта-звложувача).

Отже, здійснене дослідження дає змогу визначити назальні лікарські форми на основі натрій карбоксиметилцелюлози та хітозану з додаванням гліцерину як перспективніших допоміжних речовин для забезпечення оптимального вивільнення ноопепту. Тому для дальших досліджень обрали такі композиції.

Композиція 1 містить ноопепту 1,0; бішофіту 5,0; гліцерину 5,0; натрій карбоксиметилцелюлози 0,3; води очищеної до 100,0. Композиція 2 містить ноопепту 1,0; гліцерину 5,0; бішофіту 5,0; хітозану 3,0; кислоти лимонної 10,0; води очищеної до 100,0.

Через 10 діб зберігання зразків у прохолодному місці композиція 2 виявилася нестабільною (виділення осаду). Тому для дальших досліджень обрали композицію 1.

Таблиця 1. Матриця планування експерименту та значення концентрації ноопепту в діалізаті (%)

Фактори	В1	В2	В3	В4	Загальна сума
А1	0,012	0,014	0,015	0,011	0,157
	0,012	0,014	0,015	0,012	
	0,011	0,014	0,015	0,012	
А2	0,013	0,014	0,016	0,013	0,167
	0,012	0,015	0,016	0,013	
	0,013	0,014	0,015	0,013	
А3	0,011	0,010	0,013	0,011	0,0135
	0,011	0,011	0,013	0,010	
	0,010	0,011	0,013	0,011	
А4	0,010	0,011	0,013	0,011	0,0137
	0,011	0,012	0,013	0,011	
	0,010	0,011	0,012	0,012	
Загальна сума	0,136	0,151	0,169	0,140	0,596

Таблиця 2. Результати дисперсійного аналізу експерименту

Джерело мінливості	Сума квадратів (SS)	Число ступенів свободи (f)	Середній квадрат (MS)	F _{експерим.}	F _{табл.}
Фактор А	0,000061	3	0,0000203	81,20	2,90
Фактор В	0,000055	3	0,0000183	73,50	2,90
АВ-взаємодія	0,000008	9	0,0000009	3,60	2,23
Помилка	0,000008	32	0,0000003	–	–
Загальна сума	0,007532	47	–	–	–

Висновки

1. Визначили, що вид полімерів гідрофільних основ та спирти для зволоження слизової оболонки чинять значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм.

2. Оптимальне вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм забезпечують допоміжні речовини – полімери основи натрій карбоксиметилцелюлоза та хітозан з додаванням гліцерину.

Перспективи подальших досліджень. Назальну лікарську форму з ноопептом на основі натрій карбоксиметилцелюлози з гліцерином обрали для подальших досліджень для визначення необхідності додавання енхансерів вивільнення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Гладишев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Беленичев И. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Burlaka B. S., PhD, Associate Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Bielenichev I. F., MD, PhD, DS, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Hladyshch V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Bioavailability of nasal dosage forms / S. B. Bhise, A. V. Yadav, A. M. Avachat, R. Malayandi / *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2008. Vol. 2. Issue 4. P. 201-215.

- [2] Hanson L. R., Frey W. H. Strategies for intranasal delivery of therapeutics for the prevention and treatment of neuroAIDS. *Journal of NeuroImmune Pharmacology*. 2007. Vol. 2. Issue 1. P. 81-86. doi: 10.1007/s11481-006-9039-x
- [3] Kushwaha S. K. S., Keshari R. K., Rai A. K. Advances in nasal transmucosal drug delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011. Vol. 1. Issue 7. P. 21-28.
- [4] Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт / Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, С. Б. Середенин. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002. Т. 65, № 5. С. 66-72. doi: 10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-72
- [5] GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons / A. Pelsman et al. *International Journal Of Developmental Neuroscience*. 2003. Vol. 21. Issue 3. P. 117-124. doi: 10.1016/s0736-5748(03)00031-5
- [6] Bukanova J. V., Solntseva E. I., Skrebitsky V. G. Selective suppression of the slow-inactivating potassium currents by nootropics in molluscan neurons. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology*. 2002. Vol. 5. Issue 3. P. 229-266. doi: 10.1017/s1461145702002997
- [7] Амелин А. В., Илюхина А. Ю., Шмонин А. А. Ноопепт в лечении умеренных когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011. Т. 111, № 10. С. 44-46.
- [8] Prajapati N., Srivastava P., Bhargava S. Recent advances in nasal drug delivery using natural polymers. *Current Drug Therapy*. 2012. Vol. 7. Issue 3. P. 170-178. doi: 10.2174/157488512803988076
- [9] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації: монографія / Т. А. Трошований, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль: ТДМУ, 2008. 368 с.
- [10] Antypenko L., Burlaka B., Belenichev I. Noopept: development and validation of a UV-Vis spectrophotometric method for the quantification of (S)-N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester in bulk drug substance. *Pharmakeftiki*. 2016. Vol. 28. Issue IV. P. 161-169.

References

- [1] Bhise, S. B., Yadav, A. V., Avachat, A. M., & Malayandi, R. (2008). Bioavailability of intranasal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2(4), 201-215.
- [2] Hanson, L., & Frey, W. (2007). Strategies for intranasal delivery of therapeutics for the prevention and treatment of neuroAIDS. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2(1), 81-86. doi: 10.1007/s11481-006-9039-x
- [3] Kushwaha, S. K. S., Keshari, R. K., & Rai, A. K. (2011). Advances in nasal trans-mucosal drug delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(7), 21-28.
- [4] Ostrovskaya, R. U., Gudashcheva, T. A., Voronina, T. A., & Seredenin, S. B. (2002). Originalniy nootropniy i nejroprotectivniy preparat noopept [Noopept as original nootropic and neuroprotective drug]. *Experimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*, 65(5), 66-72. doi: 10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-72 [in Russian].
- [5] Pelsman, A., Hoyo-Vadillo, C., Gudashcheva, T., Seredenin, S., Ostrovskaya, R., & Busciglio, J. (2003). GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons. *International Journal Of Developmental Neuroscience*, 21(3), 117-141. doi: 10.1016/s0736-5748(03)00031-5
- [6] Bukanova, J., Solntseva, E., & Skrebitsky, V. (2002). Selective suppression of the slow-inactivating potassium currents by nootropics in molluscan neurons. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 5(03), 229-266. doi: 10.1017/s1461145702002997

- [7] Amelin, A. V., Ilyuchyna, A. U., & Shmonin, A. A. (2011). Noopept v lechenii umerennykh kognitivnykh narushenij u pacientov s ishemicheskim insultom [Noopept in treating moderate cognitive impairments in ischemic stroke patients]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*, 111(10), 44-46. [in Russian].
- [8] Prajapati, N., Srivastava, P., & Bhargava, S. (2012). Recent advances in nasal drug delivery using natural polymers. *Current Drug Therapy*, 7(3), 170-178. doi: 10.2174/157488512803988076
- [9] Hroshovyĭ, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Vronska, L. P. (2008). Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning of experiment when conducting scientific research in pharmacy]. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [10] Antypenko, L., Burlaka, B., Belenichev, I. (2016). Noopept: development and validation of a UV-Vis spectrophotometric method for the quantification of (S)-N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester in bulk drug substance. *Pharmakeftiki*, 28 (4), 161-169.