



## Дослідження впливу поверхнево-активних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми

Б. С. Бурлака<sup>\*A-D</sup>, І. Ф. Беленічев<sup>E,F</sup>, В. В. Гладисhev<sup>E,F</sup>

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

Назальний шлях приймання ліків, як відомо, характеризується рядом переваг: швидкість всмоктування та досягнення терапевтичного ефекту, можливість доставлення активних речовин, минаючи пресистемний метаболізм у печінці, зручність і простота введення препарату. Попередньо розроблено лікарський препарат для назального застосування з ноопептом – малотоксичною речовиною пептидної природи, що не виявляє побічні ефекти і характеризується високою активністю.

Після попередніх досліджень як основу-носії обрали розчин натрій карбоксиметилцелюлози, який забезпечував найвищі показники вивільнення ноопепту. За даними фахової літератури, до складу назальних лікарських форм для підвищення біодоступності можливе додавання речовин – енхансерів абсорбції. Це речовини, що збільшують проникність мембран для лікарських речовин, які вводяться разом із ними. Серед них інтерес викликає група поверхнево-активних речовин, а саме твін-80, який добре розчиняється у воді та широко застосовується у складі лікарських засобів.

**Мета роботи** – вивчити вплив поверхнево-активних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми.

**Матеріали та методи.** Для дослідження готували композиції з вмістом твіну-80 від 0 % до 3 %. Поверхнево-активну речовину додавали до складу назальної лікарської форми, що містить 1 % ноопепту, по 5 % гліцерину та бішофіту полтавського та розчин натрій карбоксиметилцелюлози. Визначали вивільнення ноопепту методом рівноважного діалізу за Кривчинським крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан» через 30 хвилин. Концентрацію ноопепту визначали методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 258 нм.

**Результати.** Додавання твіну-80 до назальної лікарської форми з ноопептом забезпечує кращий рівень вивільнення діючої речовини. Збільшення концентрації понад 1 % не має значущого впливу на вивільнення ноопепту.

**Висновки.** Визначили, що вміст твіну-80 чинить значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми. Оптимальне вивільнення ноопепту забезпечує 1 % концентрація твіну-80.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 105–108**

### Study of surfactants influence on the noopept releasing from the nasal dosage form

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

The nasal route of drug administration, as is well known, is characterized by some advantages: absorption rate and rapid onset of therapeutic effect, availability of drug delivery without hepatic first-pass elimination, it is suitable and easily accessible. Earlier a medication for nasal administration with noopept – a low toxic substance with peptide nature without any side effects and high activity has been developed.

After advance investigations, a solution of sodium carboxymethylcellulose providing the highest rate of noopept releasing was chosen as a delivery base.

**The aim of this work** is the study of surfactants' influence on the noopept releasing from the nasal dosage form.

**Materials and methods.** For the investigation, the compositions containing twin-80 from 0 % to 3 % were prepared. Surfactant was added to the nasal dosage form containing noopept 1 %, glycerol, and bishofit poltavsky equally by 5 % and solution of sodium carboxymethylcellulose. Noopept releasing was studied using the method of equilibrium dialysis by Krivchinsky through the semipermeable membrane – cellophane film "Kuprofan" after 30 minutes. Noopept concentration was determined by the UV-spectrophotometry at 258 nm.

**Results.** Results of investigation have verified that the addition of twin-80 to nasal dosage form with noopept provides with a better level of releasing of the active substance. At the same time, increasing of concentration more than 1 % hasn't a significant influence on the noopept releasing.

#### ЕВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/198183>

УДК 615.45.032.21:615.214.3].074  
DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.198183

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 105–108**

**Ключові слова:** поверхнево-активні речовини, ноопепт, вивільнення, назальна лікарська форма.

\*E-mail: [burlakabogdan@gmail.com](mailto:burlakabogdan@gmail.com)

Надійшла до редакції: 24.09.2019 // Після доопрацювання: 02.10.2019 // Прийнято до друку: 07.10.2019

**Conclusions.** It was determined that the content of twin-80 has a significant influence on a noopept releasing from the nasal dosage forms. The concentration of twin-80 1 % provides optimal releasing.

**Key words:** surfactants, noopept, releasing, nasal dosage form.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (1), 105–108**

### Исследование влияния поверхностно-активных веществ на высвобождение ноопепта из назальной лекарственной формы

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

После предварительных исследований в качестве основы-носителя выбран раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы, обеспечивающий наивысшие показатели высвобождения ноопепта. По данным научной литературы, в состав назальных лекарственных форм для повышения биодоступности могут вводиться вещества – энхансеры абсорбции. Это вещества, увеличивающие проницаемость мембран для лекарственных веществ, которые вводятся вместе с ними. Среди них интерес представляет группа поверхностно-активных веществ, а именно твин-80, который хорошо растворяется в воде и широко применяется в составе лекарственных средств.

**Цель работы** – изучить влияние поверхностно-активных веществ на высвобождение ноопепта из назальной лекарственной формы.

**Материалы и методы.** Для исследования готовили композиции с содержанием твина-80 от 0 % до 3%. Поверхностно-активное вещество добавляли в состав назальной лекарственной формы, содержащей 1 % ноопепта, по 5 % глицерина и бишофита полтавского и раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы. Определяли высвобождение ноопепта методом равновесного диализа по Кривчиньскому через полупроницаемую мембрану – целлофановую пленку «Купрофан» через 30 минут. Концентрацию ноопепта определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 258 нм.

**Результаты.** Результаты исследования подтверждают, что добавление твина-80 в назальной лекарственной форме с ноопептом обеспечивает лучший уровень высвобождения действующего вещества. Увеличение концентрации более 1 % существенно не влияет на высвобождение ноопепта.

**Выводы.** Установлено, что содержание твина-80 значимо влияет на высвобождение ноопепта из назальной лекарственной формы. Оптимальное высвобождение обеспечивает 1 % концентрация твина-80.

**Ключевые слова:** поверхностно-активные вещества, ноопепт, высвобождение, назальная лекарственная форма.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 1(32). С. 105–108**

Назальні лікарські засоби, що створюють альтернативу парентеральному прийманню як найбільш поширеному для макромолекул, характеризуються низкою переваг: швидкістю всмоктування та досягнення терапевтичного ефекту, зручністю і простотою введення препарату, можливістю доставлення активних речовин, минаючи пресистемний метаболізм у печінці [1,2]. Враховуючи це, для створення нового лікарського засобу з ноотропною та нейропротективною активністю розроблено лікарський препарат для назального застосування з ноопептом – малотоксичною речовиною пептидної природи, що не виявляє побічні ефекти і характеризується високою активністю [3,4].

Попередні дослідження дали можливість визначити вид основи-носія та зволожувача. За даними фахової літератури, до складу назальних лікарських форм для підвищення біодоступності можливе додавання речовин – енхансерів абсорбції. Це речовини, що збільшують проникність мембран для лікарських речовин, які вводяться разом із ними. Особливо це стосується великих гідрофільних макромолекул, як-от пептиди, протеїни, деякі антибіотики, інсулін тощо. Для поліпшення проникності мембран для речовин пептидної природи в назальних лікарських формах застосовують такі групи речовин: солі жовчних кислот (натрію глікохолат, натрію деоксіхолат тощо), жирні кислоти та їхні похідні (натрію міридат, пальмітоїл карнітин тощо), гліцериди

(наприклад, фосфоліпіді), саліцилати, хелати (етилендіамінтетраацетат), полімери (хітозан, натрій карбоксиметилцеллюлоза та похідні), поверхнево-активні речовини (ПАР) і деякі інші [5,6].

Після попередніх досліджень як основу-носії обрали розчин натрій карбоксиметилцеллюлози, який забезпечував найвищі показники вивільнення ноопепту. Серед інших енхансерів більшість має недоліки, що пов'язані з можливим подразнювальним ефектом, недостатньою розчинністю в гідрофільних рідинах або доступністю допоміжних речовин. Тому інтерес викликає група поверхнево-активних речовин, серед них оптимальним є твін-80, що добре розчиняється у воді та широко застосовується у складі лікарських форм.

### Мета роботи

Вивчити вплив поверхнево-активних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми.

### Матеріали і методи дослідження

Як поверхнево-активну речовину обрали твін-80, що широко застосовується в технології лікарських форм, доступний та описаний у фаховій літературі [5–7].

Кількість введення ПАР визначали, враховуючи вимоги ДФУ 2 вид., іншої нормативної документації та даними наукової літератури з розробки назальних лікарських

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

№ композиції	Вміст твіну-80 (%)	Номер дослідження			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0	0,013	0,013	0,013	0,039	0,013
2	0,5	0,016	0,017	0,016	0,049	0,016
3	1	0,017	0,018	0,018	0,053	0,018
4	2	0,018	0,018	0,019	0,055	0,018
5	3	0,018	0,018	0,020	0,056	0,019

Таблиця 2. Результати дисперсійного аналізу експерименту

Джерело мінливості	Сума квадратів (SS)	Число ступенів свободи (f)	Середній квадрат (MS)	F <sub>експерим.</sub>	F <sub>табл.</sub>
Вміст твіну-80	0,00006	4	0,000015	15	3,5
Помилка	0,00001	10	0,000001	–	–
Загальна сума	0,00423	14	–	–	–

форм для доставлення речовин пептидної природи. Твін-80 додавали до складу назальної лікарської форми, що містить 1 % ноопепту, по 5 % гліцерину та бішофіту полтавського, розчин натрій карбоксиметилцелюлози. Твін-80 у різних концентраціях додавали до готового препарату, ретельно перемішували й контролювали відсутність помутніння, інших ознак несумісності компонентів. Усі композиції пройшли органолептичний контроль.

Дослідження виконали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [8]. У кожній чарунці експерименту по 3 повтори. Досліджуваний фактор (вміст твіну-80): 1 – без твіну-80, 2 – 0,5 %, 3 – 1 %, 4 – 2 %, 5 – 3 %. Для всіх композицій визначали вивільнення активної речовини.

Вивільнення ноопепту визначали методом рівноважного діалізу за Кривчинським крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан». Діаліз проводили в дифузійних чарунках Франца на дев'ятипозиційній станції (PermeGear, Inc., США), як діалізне середовище, враховуючи розчинність ноопепту, використовували 5 % розчин гліцерину. Температура здійснення дослідження –  $37,0 \pm 0,5$  °C. Концентрацію ноопепту після 30 хвилин визначали УФ-спектрофотометрично при довжині хвилі 258 нм на спектрофотометрі UV-2600, (Shimadzu Corporation, Японія) [9].

## Результати та їх обговорення

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

Результати дисперсійного аналізу наведені в таблиці 2. За наведеними результатами дисперсійного аналізу,  $F_{\text{експерим.}} > F_{\text{табл.}}$ . Отже, концентрація твіну-80 має значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм.

Після перевірки розходження середніх значень результатів за допомогою множинного рангового критерію Дункана побудували такий ряд переваг за відсотком

концентрації твіну-80: 1 % (2 %, 3 %) > 0,5 % > 0 %.

Враховуючи дані, що отримали, можна стверджувати: додавання твіну-80 до назальної лікарської форми з ноопептом забезпечує кращий рівень вивільнення діючої речовини. Збільшення концентрації ПАР понад 1 % не має значущого впливу на вивільнення ноопепту. Тому для наступних досліджень обрали композицію, що містить 1 % твіну-80.

## Висновки

1. Визначили, що вміст твіну-80 має значущий вплив на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми.

2. Оптимальне вивільнення ноопепту забезпечує 1 % концентрація твіну-80.

**Перспективи подальших досліджень.** Назальну лікарську форму з ноопептом на основі натрій карбоксиметилцелюлози з гліцерином та 1 % твіну-80 обрали для наступних досліджень з визначення необхідності додавання консервантів.

**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.

## Information about authors:

Burlaka B. S., PhD, Associate Professor, Department of Drugs Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Belienichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladyshch V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Drugs Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

**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.

**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, Iss. 4. P. 201-215. <https://doi.org/10.4103/0973-8398.45032>

[2] Kushwaha S. K. S., Keshari R., Rai A. K. Advances in nasal transmucosal drug delivery. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011. Vol. 1, Iss. 7. P. 21-28.

[3] 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. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-72>

[4] Амелин А. В., Илюхина А. Ю., Шмони́на 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.

[5] Sharma S., Kulkarni J., Pawar A. P. Permeation enhancers in the transmucosal delivery of macromolecules. *Pharmazie*. 2006. Vol. 61, Iss. 6. P. 495-504.

[6] Thorat S. Formulation and Product Development of Nasal Spray: An Overview. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*. 2016. Vol. 4, Iss. 8D. P. 2976-2985. <https://doi.org/10.21276/sjams.2016.4.8.48>

[7] Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London : Pharmaceutical Press, 2009. 900 p.

[8] *Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації* / Т. А. Трошовий, В. П. Марценюк, Л. І.

Кучеренко та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.

[9] 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, Iss. 4. P. 161-169.

**References**

[1] Bhise, S. B., Yadav, A. V., Avachat, A. M., & Malayandi, R. (2008). Bio-availability of intranasal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2(4), 201-215. <https://doi.org/10.4103/0973-8398.45032>

[2] 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.

[3] Ostrovskaya, R. U., Gudasheva, T. A., Voronina, T. A., & Seredenin, S. B. (2002). Original'nyi nootropnyi i neuroprotektivnyi preparat noopept [The novel nootropic and neuroprotector drug noopept (GVS-111)]. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 65(5), 66-72. [in Russian]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2002-65-5-66-72>

[4] Amelin, A. V., Iliukhina, A. Iu., & Shmonin, A. A. (2011). Noopept v lechenii umerennykh kognitivnykh narushenii u patsientov s ishemicheskim insultom [Noopept in the treatment of mild cognitive impairment in patients with stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*, 111(10), 44-46. [in Russian].

[5] Sharma, S., Kulkarni, J., & Pawar, A. P. (2006). Permeation enhancers in the transmucosal delivery of macromolecules. *Pharmazie*, 61(6), 495-504.

[6] Thorat, S. (2016). Formulation and Product Development of Nasal Spray: An Overview. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, 4(8D), 2976-2985. <https://doi.org/10.21276/sjams.2016.4.8.48>

[7] Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. (6th ed.). London: Pharmaceutical Press.

[8] Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. P., & Hureieva, S. M. (2008). *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidshen v farmatsii* [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].

[9] 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.