

# Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 12, № 3(31), вересень – грудень 2019 р.

## Редакційна колегія

### Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

### Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

### Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)  
проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)  
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)  
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)  
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)  
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)  
проф. В. В. Гладішев (Запоріжжя)  
проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)  
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)  
чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)  
проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)  
проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)  
проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)  
проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)  
проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)  
проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)  
д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)  
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,  
проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)  
д-р мед. наук Джєннарò Паганò (Неаполь, Італія)  
проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)  
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)  
проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)  
проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)  
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)  
проф. Клара Шєртаєва (Шимкєнт, Республіка Казахстан)

## Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

### Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)  
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)  
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)  
Roland Frankenberger (Memphis, USA)  
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)  
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Gennaro Pagano (Naple, Italy)  
M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)  
Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)  
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)  
E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)  
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)  
B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)



**Науково-практичний  
медичний журнал  
Запорізького державного  
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.  
Виходить один раз на 4 місяці.  
Свідоцтво про реєстрацію  
КВ №21498-11298ПР  
від 04.08.2015 р.  
Передплатний індекс – 86298.

### Атєстований

ДАК України в галузі фармацев-  
тичних та медичних наук,  
(Наказ Міністерства освіти  
і науки України  
№ 1328 від 21.12.2015 р.)

### Журнал включений

до міжнародних  
наукометричних баз даних.  
Статті, що надходять до журналу,  
рецензуються за процедурою  
Double-blind.  
Електронні копії опублікованих  
статей передаються  
до Національної бібліотеки  
ім. Вернадського для вільного  
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



### Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ  
протокол № 3 від 22.10.2019 р.  
Підписано до друку  
25.10.2019 р.

### Редакція:

Начальник редакційно-  
видавничого відділу  
В.М. Миклашевський  
Літературний редактор  
О.С. Савєленко  
Дизайн і верстка  
Ю.В. Полулан

### Адреса редакції і видавця:

69035, Україна,  
м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,  
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

### Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»  
69068, м. Запоріжжя,  
вул. Кругова, 165/18,  
тел. (061) 220-42-29.  
Свідоцтво про держреєстрацію  
АОО №198468 від 01.07.1999 р.  
Формат 60x84/8.  
© Папір крейдяний,  
безкислотний,  
Умов. друк. арк. 6.  
Тираж 200 прим. Зам. № 10/19.

## Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 12 No. 3 2019

Scientific Medical Journal. Established in April 1997  
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,  
Zaporizhzhia, 69035,  
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2019



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Гоцуля А. С.**

Синтез, будова та властивості деяких похідних 5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу

**Федотов С. О., Гоцуля А. С.**

Синтез і властивості деяких S-похідних 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону

**Мєдвєдєва К. П., Донченко А. О., Васюк С. О.**

Застосування похідних хінону для спектrophотометричного визначення лікарських засобів

**Сафонов А. А., Захарський В. В.**

Дослідження протитуберкульозної активності 5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

**Бігдан О. А.**

Протисудомна активність 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів

**Шепета Ю. Л., Лозинський А. В., Нектегасєв І. О., Лесик Р. Б.**

Дослідження антиексудативної активності S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу

**Карпун Є. О., Карпенко Ю. В., Парченко В. В., Панасенко О. І.**

In silico дослідження нових похідних біс-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

**Бородіна Н. В., Ковальов В. М., Кошовий О. М., Гамуля О. В.**

Мікроскопічні дослідження пагонів *Salix cinerea* L. флори України

**Мозуль В. І., Аксьонова І. І., Панасенко О. І.**

Дослідження хімічного складу волошки розлогої

**Мига М. М., Кошовий О. М., Ільїна Т. В., Бородіна Н. В., Скибіцька М. І.**

Дослідження фенольних сполук листя нефармакопейних видів роду *Salvia* флори України

**Івасюк І. М., Марчишин С. М., Будняк Л. І.**

Дослідження морфолого-анатомічної будови трави смикавця їстівного (*Cyperus esculentus* L.)

**Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладішев В. В.**

Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми

**Аль Насір Ейяд, Дроздов А. Л., Лисянська А. П., Харопонова Е. Б.**

Изучение влияния основ-носителей на биологическую активность вазопрессина в трансбуккальных лекарственных формах

## ORIGINAL RESEARCH

**238 Hotsulia A. S.**

Synthesis, structure and properties of some 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

**245 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.**

Synthesis and properties of some S-derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione

**250 Miedvedieva K. P., Donchenko A. O., Vasiuk S. O.**

Application of quinone derivatives for spectrophotometric determination of drugs

**256 Safonov A. A., Zazharskyi V. V.**

Anti-tuberculosis activity research of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol

**260 Bihdan O. A.**

Anticonvulsant activity 2-((5-(3-(4-fluorophenyl)-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)-1-arylethanone

**266 Shepeta Yu. L., Lozynskyi A. V., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.**

The study of antiexudative action of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thione derivatives

**270 Karpun Ye. O., Karpenko Yu. V., Parchenko V. V., Panasenko O. I.**

In silico study of new bis-3R, 4R'-5-(((1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives

**276 Borodina N. V., Kovalov V. M., Koshovyi O. M., Hamulia O. V.**

Microscopic research of shoots of the *Salix cinerea* L. of Ukrainian flora

**285 Mozul V. I., Aksonova I. I., Panasenko O. I.**

The study of chemical composition of *Centaurea diffusa* Lam.

**291 Myha M. M., Koshovyi O. M., Ilina T. V., Borodina N. V., Skybitska M. I.**

Research in phenolic compounds in leaves of non-pharmacopoeial species of the genus *Salvia* from Ukrainian flora

**298 Ivasiuk I. M., Marchyshyn S. M., Budniak L. I.**

Research morphological and anatomical structure of herb *Cyperus esculentus* (*Cyperus esculentus* L.)

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

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

**309 Al Nasir Eiad, Drozdov O. L., Lysianska H. P., Kharaponova O. B.**

Study of influence of base-vehicle on biological activity of vasopressin in the transbuccal dosage forms



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### **Бушусєва І. В., Борисенко Н. М.**

Впровадження нових технологій і фінансове забезпечення інноваційної діяльності фармацевтичної галузі сектора ветеринарної медицини на основі розвитку пріоритетних напрямів регіонів України

### **Жамалі Карім, Ткаченко Н. О., Гладисhev В. В., Рижкова С. Є.**

Дослідження вітчизняного ринку засобів на основі міноксидилу та його похідних, що використовуються при алопеції

### **Гоцуля А. С., Міколасюк О. О., Британова Т. С., Книш Є. Г.**

Аналіз ринку дієтичних добавок, що впливають на органи дихання

### **Кілесєва О. П., Бушусєва І. В.**

Аналіз застосування лікарських косметичних засобів в комплексній терапії акне та розацеа в умовах амбулаторного лікування (на прикладі Запорізької області)

### **Колесник М. Ю., Соколова М. В.**

Ефективність терапії валсартаном із гідрохлортиазидом та її вплив на стан міокарда лівого передсердя в жінок із гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи

### **Самура Б. Б., Панасенко М. О.**

Стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

### **Ніканоров О. К., Кормільцев В. В., Жарова І. О., Лазарева О. Б., Кравчук Л. Д.**

Динаміка показників електроспондилографії осіб із болями у спині під впливом програми фізичної реабілітації. Фізична реабілітація осіб із болями у спині

### **Дорошенко Е. Ю., Малахова С. М., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Шаповалова І. В., Сазанова І. О., Олійник М. О., Світлична Т. С.**

Терапевтичні вправи у процесі фізичної реабілітації спортсменів із травматичними ушкодженнями опорно-рухового апарату (на матеріалі футзалу)

### **Варакута О. А., Куц О. Г.**

Реактивність лімфоїдного компонента пародонта під час використання різних пломбувальних матеріалів на тлі експериментального цукрового діабету

### **Гюльгез Несліхан Ташкурт Гекім, Аслі Метін Махмутоглу, Сезгін Гюнез, Ахмет Тевфік Сунтер**

Оцінювання практики створення родоводу та застосування стандартизованого пацієнта студентами медичного факультету

### **Аніщенко М. А.**

Інформована згода в педіатричній практиці: проблеми українського законодавства та перспективи їх вирішення

### **З ювілеєм!**

## ORIGINAL RESEARCH

### **314 Bushuieva I. V., Borysenko N. M.**

The introduction of new technologies and financial support for the innovational pharmaceutical industry in the veterinary medicine sector based on the development of priority areas of the Ukrainian regions

### **322 Gamali Karim, Tkachenko N. O., Hladyshev V. V., Ryzhkova S. Ye.**

Research of domestic market medicinal agents based on Minoxidil and its derivatives that are used in treatments for Alopecia

### **329 Hotsulia A. S., Mikolasiuk O. O., Brytanova T. S., Knysh Ye. H.**

Market analysis of dietary supplements that affect the respiratory function

### **334 Kiliieva O. P., Bushuieva I. V.**

Analysis of the use of cosmetics in the combination therapy of acne and rosacea in the outpatient treatment (the Zaporizhzhia region case)

### **339 Kolesnyk M. Yu., Sokolova M. V.**

The effectiveness of therapy with valsartan and hydrochlorothiazide and its effect on the left atrial myocardium condition in women with arterial hypertension in postmenopause

### **346 Samura B. B., Panasenko M. O.**

Cariohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

### **352 Nikanorov O. K., Kormiltsev V. V., Zharova I. O., Lazareva O. B., Kravchuk L. D.**

Dynamics of the electrospindilography indices of the individuals with back pain under the influencing of the physical rehabilitation program. Physical rehabilitation of the individuals with back pain

### **357 Doroshenko E. Yu., Malakhova S. M., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Shapovalova I. V., Sazanova I. O., Oliinyk M. O., Svitlychna T. S.**

Therapeutic exercises in the process of physical rehabilitation of athletes with traumatic injuries of the musculoskeletal system (based on futsal)

### **365 Varakuta O. A., Kushch O. H.**

Reactivity of the lymphoid component of the periodontium using various filling materials against experimental diabetes mellitus

### **372 Gulgez Neslihan Taşkurt Hekim, Asli Metin Mahmutoglu, Sezgin Gunes, Ahmet Tevfik Sünter**

Assessment of practice of pedigree drawing and application of standardized patient in medical faculty students

### **379 Anishchenko M. A.**

Informed consent in pediatric practice: problems of Ukrainian legislation and prospects for their solution

### **385 Happy anniversary!**



## Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми

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

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](mailto: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  $37 \pm 0.5$  °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 <sub>експерим.</sub>	F <sub>табл.</sub>
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 гліцериним обрали для подальших досліджень для визначення необхідності додавання енанхтерів 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.  
Hladyshv 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., Gudashева, 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., Gudashева, 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] Hroshovyi, 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.