

С. І. Семененко<sup>1</sup>, Б. С. Бурлака<sup>2</sup>,  
К. А. Бурлака<sup>2</sup>, О. М. Семененко<sup>1</sup>

## **Розробка рідкої лікарської форми для інтраназального введення на основі адемолу**

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет

*Ключові слова: інтраназальна лікарська форма, адемола, дериватограма*

Інтраназальні лікарські форми в практичній медицині та фармації протягом тривалого періоду застосовувались переважно як засоби місцевої терапії захворювань порожнини носа. Нині на вітчизняному фармацевтичному ринку такі засоби представлені у вигляді крапель, спреїв, назальних гелів та інших форм випуску, загальна кількість яких значно переважає чисельність назальних засобів системної дії [1]. Сьогодні назальний шлях розглядають як зручний та перспективний шлях надходження в організм лікарських засобів, що мають резорбтивну дію. Він має низку переваг і може бути використаний для введення в організм препаратів, що випускаються виключно у вигляді ін'єкційних розчинів. Такий лікарський засіб не метаболізується печінкою, оскільки через епітелій порожнини носа відбувається всмоктування та потрапляння активної речовини безпосередньо в системний кровотік. При цьому виключається вплив першого проходу через печінку, агресивна дія на шлунково-кишковий тракт пацієнта, підвищується біодоступність препарату. Такий шлях є неінвазивним, не потребує участі медичного персоналу, спеціальної підготовки та може бути використаний як у гострому періоді захворювання в умовах стаціонару, так і в подальшому – амбулаторно, що в свою чергу має

певні економічні переваги та високу комплаєнтність лікування. Нині розроблені назальні форми засобів системної дії у вигляді спреїв (суматриптан, золмітриптан, десмопресин, кальцитонін, нафарелін, бусерелін, діазепам, налоксон, нікотин, окситоцин тощо); гелів (наприклад, гель з вітаміном В<sub>12</sub>); назальних порошоків (суматриптан, глюкагон), вакцин, препаратів, що впливають на серцево-судинну систему [2]. Особливо перспективним є використання назального шляху для транспортування активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) безпосередньо до головного мозку [3–5].

Нашу увагу привернув новий оригінальний вітчизняний лікарський засіб – похідне адамантану, 1-адамантилетокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид – Адемола, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Чисельні дослідження показали наявність у нього нейро-, кардіо-, термо-, актопротекторної, антигіпоксичної, протиішемічної, анксиолітичної, ноотропної, аналгетичної та адаптогенної дії [6–8]. Доведені церебропротекторні властивості промислового зразка 1,0 % розчину Адемола дають підставу прогнозувати його ефективність і у вигляді інтраназальної лікарської форми, що й стало предметом подальших досліджень.

*Мета дослідження* – обрати компоненти рецептури та здійснити технологічну характеристику інтраназальної лікарської форми, яка містить

адемом, для проведення доклінічних досліджень її ефективності в лікуванні цереброваскулярної патології.

**Матеріали та методи.** Дане дослідження проведено як фрагмент науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова у співпраці з кафедрою технології ліків Запорізького державного медичного університету.

Розробка нової рідкої назальної форми з АФІ для системного застосування зазвичай враховує біологічні, фізико-хімічні та технологічні фактори, які ймовірно впливатимуть на транспортування АФІ через ніс до мозку [9, 10], і розпочинається з раціонального вибору інгредієнтів рецептури. У роботі було використано програмне забезпечення у вигляді експертної системи, яка в своєму функціоналі об'єднує можливості емпіричного підходу, методів математичного планування експерименту та вбудованих моделей машинного навчання [11, 12]. *In silico* дослідження виконано за допомогою експертної системи «ExpSys Nasalia». В інтерфейс системи попарно вносили інгредієнти рецептури назальної форми у вигляді специфікації спрощеного представлення молекул в рядку введення (SMILES) та перевіряли сумісність.

Термогравіметричні дослідження проведено на приладі дериватограф – «Shimadzu DTG-60» (Японія) з платиново-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в алюмінієвих тиглях (від 15 до 250 °С). Як еталонну субстанцію використовували  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ . Швидкість нагрівання складала 10 °С за хвилину. Вивчали окремі інгредієнти – АФІ: адемом; допоміжні речовини: гліцерин, гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ), бензалконію хлорид; виготовлену готову назальну лікарську форму без діючих речовин та лікарську форму з адемомом. Маса досліджува-

них зразків була від 16,08 мг до 73,29 мг. Отримані дані дериватографа графічно фіксували у вигляді кривих T, DTA, TGA. Крива T на дериватограмі показує зміну температури, а крива TGA – зміну маси зразка в період дослідження. Крива DTA (Differential thermal analysis) відображає диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні та екзотермічні максимуми, може бути використана для оцінки дериватограми, одиниці виміру –  $\mu\text{V}$  або мкВ.

**Результати та їх обговорення.** Початковий вибір інгредієнтів рецептури здійснено за допомогою програмного засобу – експертної системи «ExpSys Nasalia» (nasalia.zsmu.zp.ua) [1], відповідно до якої запропоновано додати до складу рецептури пластифікатор, мукоадгезивний засіб і консервант. У результаті отримано модельний рецептурний пропис (табл. 1).

Із метою комплексного вивчення сумісності інгредієнтів у назальній формі проведено *in silico*, а також експериментальні термогравіметричні дослідження.

Отримали наступні результати (табл. 2).

Параметри термогравіметричного аналізу кожного з компонентів інтраназальної форми наведено у вигляді графічного зображення – дериватограм (рис. 1).

Дериватограма АФІ характеризує адемом як досить термостабільну речовину. На 7 хв досліду за темпера-

Таблиця 1

*Модельний рецептурний пропис інтраназальної форми з адемомом*

Найменування	Кількість, г
Адемом	1,0
Гліцерин	5,0
Гідроксиетилцелюлоза	0,3
Бензалконію хлорид	0,02
Вода очищена	До 100

*Результати in silico досліджень сумісності інгредієнтів  
назальної форми з адемолом*

Сполука 1	Сполука 2	Модель	Сумісність (Так/Ні)	Score
Адемолом	Гліцерин	blender (random forest, extra tree)	Так	0,9649
		blender (catboost, lightgbm, xgboost)	Так	1,0
Адемолом	Гідроксиетил-целюлоза	blender (random forest, extra tree)	Так	0,8896
		blender (catboost, lightgbm, xgboost)	Так	0,9984
Адемолом	Бензалконію хлорид	blender (random forest, extra tree)	Так	0,8971
		blender (catboost, lightgbm, xgboost)	Так	0,9964
Гліцерин	Гідроксиетил-целюлоза	blender (random forest, extra tree)	Ні	0,561
		blender (catboost, lightgbm, xgboost)	Так	0,8947
Гліцерин	Бензалконію хлорид	blender (random forest, extra tree)	Так	0,5553
		blender (catboost, lightgbm, xgboost)	Так	0,6678
Гідроксиетил-целюлоза	Бензалконію хлорид	blender (random forest, extra tree)	Ні	0,5004
		blender (catboost, lightgbm, xgboost)	Так	0,5278

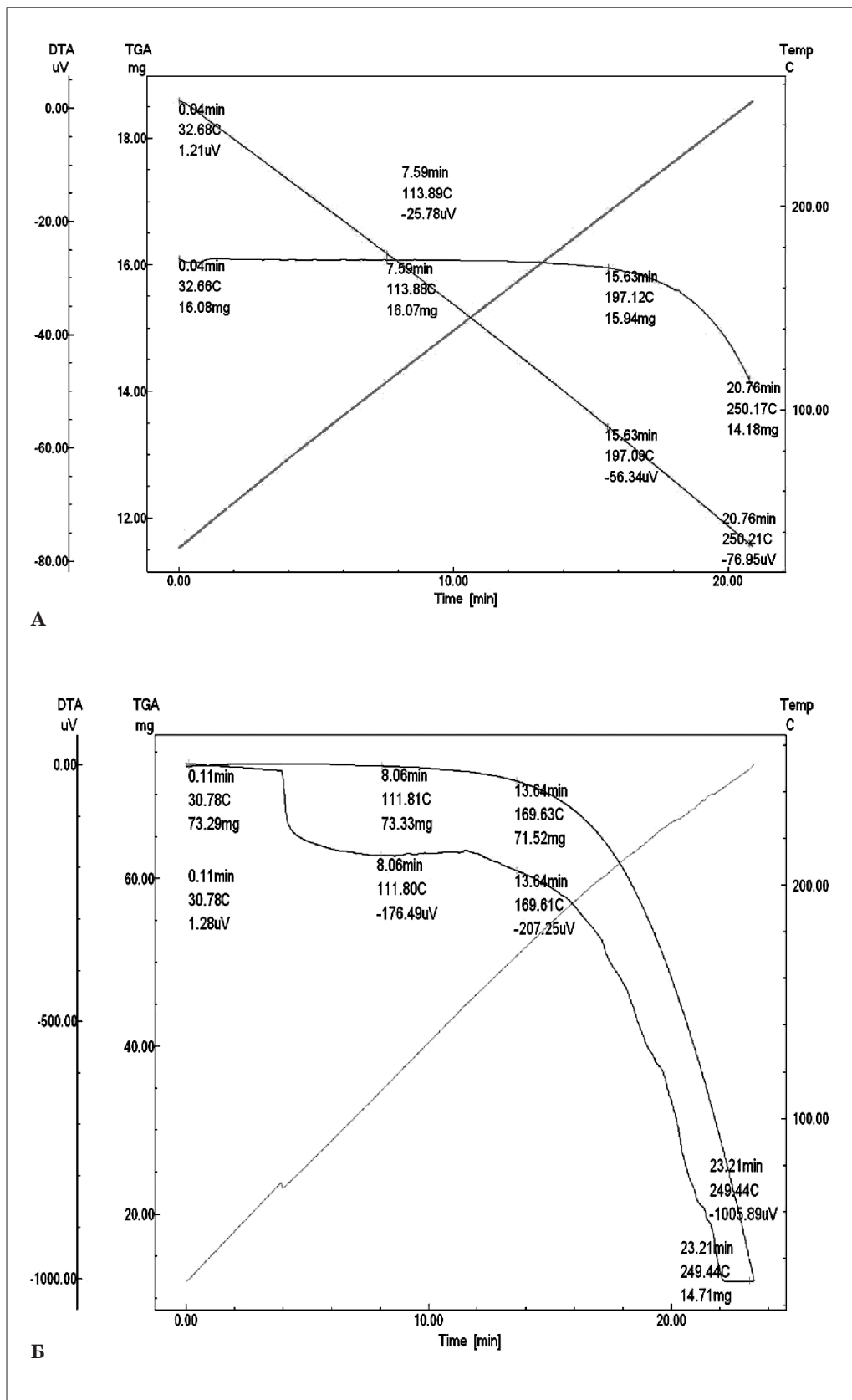
*Примітка. Score 0 – min, 1 – max; blender (random forest, extra tree) – комплексна модель машинного навчання, яка включає моделі random forest, extra tree; blender (catboost, lightgbm, xgboost) – комплексна модель машинного навчання, яка містить моделі catboost, lightgbm, xgboost.*

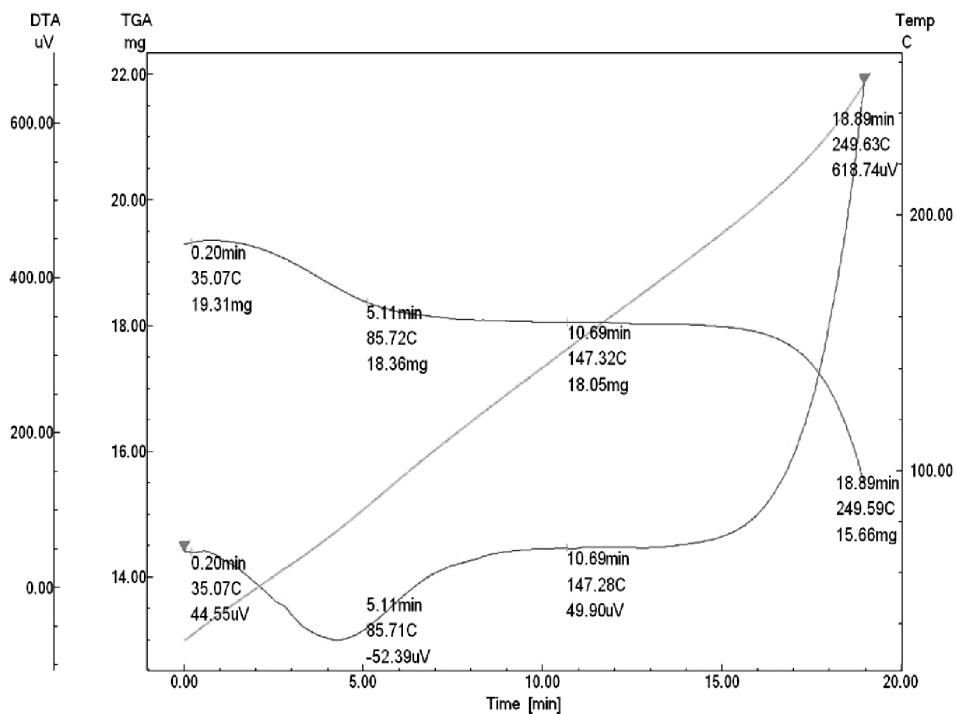
тури 113,88 °C маса майже не змінилась, також не спостерігалось виражених ендотермічних та екзотермічних ефектів. На 15 хв досліду втрата маси зразка від початку експерименту склала 0,87 %. Наприкінці експерименту за температури 250 °C втрата маси зразка від початку експерименту становила 11,82 %.

Дериватограма пластифікатора гліцерину висвітлює незначні теплові ефекти та повільну втрату маси зразка. Мукоадгезивний компонент – ГЕЦ та антимікробний компонент бензалконію хлорид, згідно з даними відповідних дериватограм, є чутливими до нагрівання, про що свідчить динаміка зміни теплових ефектів і маси зразків. Втрата маси зразка ГЕЦ за температури 85,72 °C склала 4,92 % порівняно з початком досліду, а аналогічний параметр антимікробного компонента бензалконію хлориду на 4 хв експерименту за температури 70,97 °C змінився на 8,72 % від початку експерименту, а на 7 хв за 95,52 °C – на 15,91 %. Ці процеси супроводжу-

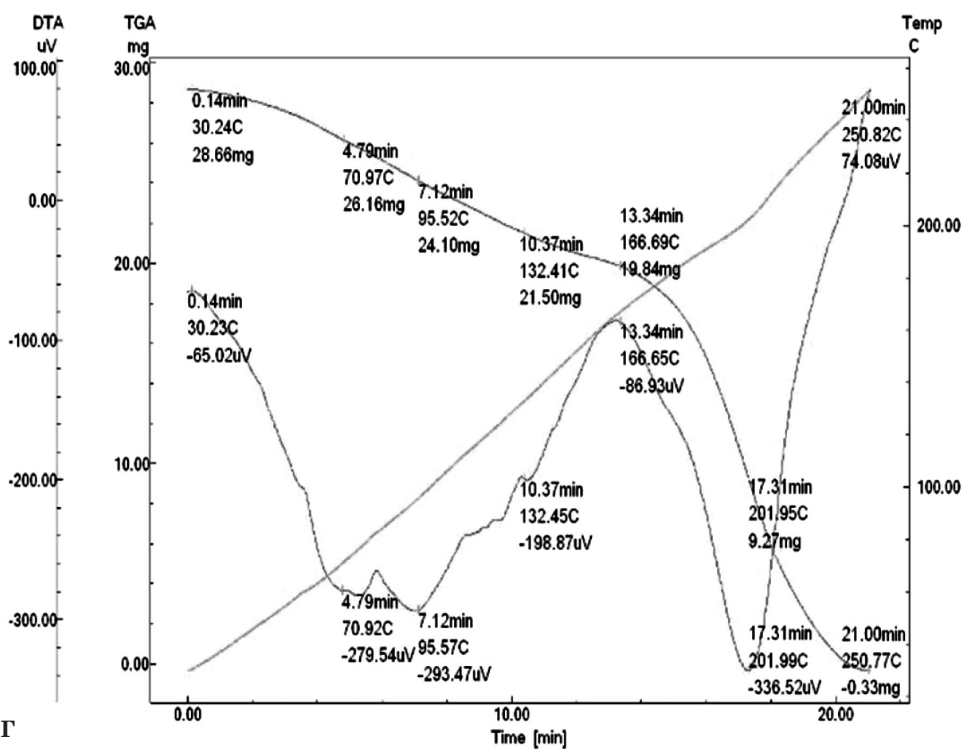
вались вираженим ендотермічним ефектом. Отримані дані корелюють з інформацією джерел літератури щодо температури плавлення даних сполук. Тому в технології виготовлення назальної форми доцільно враховувати температурний режим для попередження руйнування компоненту рецептури.

У подальшому виготовлено дослідні зразки рідких назальних форм: назальна форма з комплексом допоміжних речовин без адемола, а також назальна форма з адемолом та обраними допоміжними речовинами згідно з рецептурою. Виготовлені назальні форми залишено на 1 добу в прохолодному місці, далі проведено дериватографічні дослідження з метою порівняння теплових ефектів у модельних системах без АФІ та з АФІ. Порівняння дериватограм, а саме, теплових ефектів і динаміки зміни маси зразків, дозволить прогнозувати наявність можливої взаємодії компонентів назальної форми під час нагрівання (рис. 2).





**В**



**Г**

Рис. 1. Дериватограми адемолау (А), пластифікатора – гліцерину (Б), мукоадгезивного компоненту гідроксиетилцелюлози (В) та консерванта бензалконію хлориду (Г)

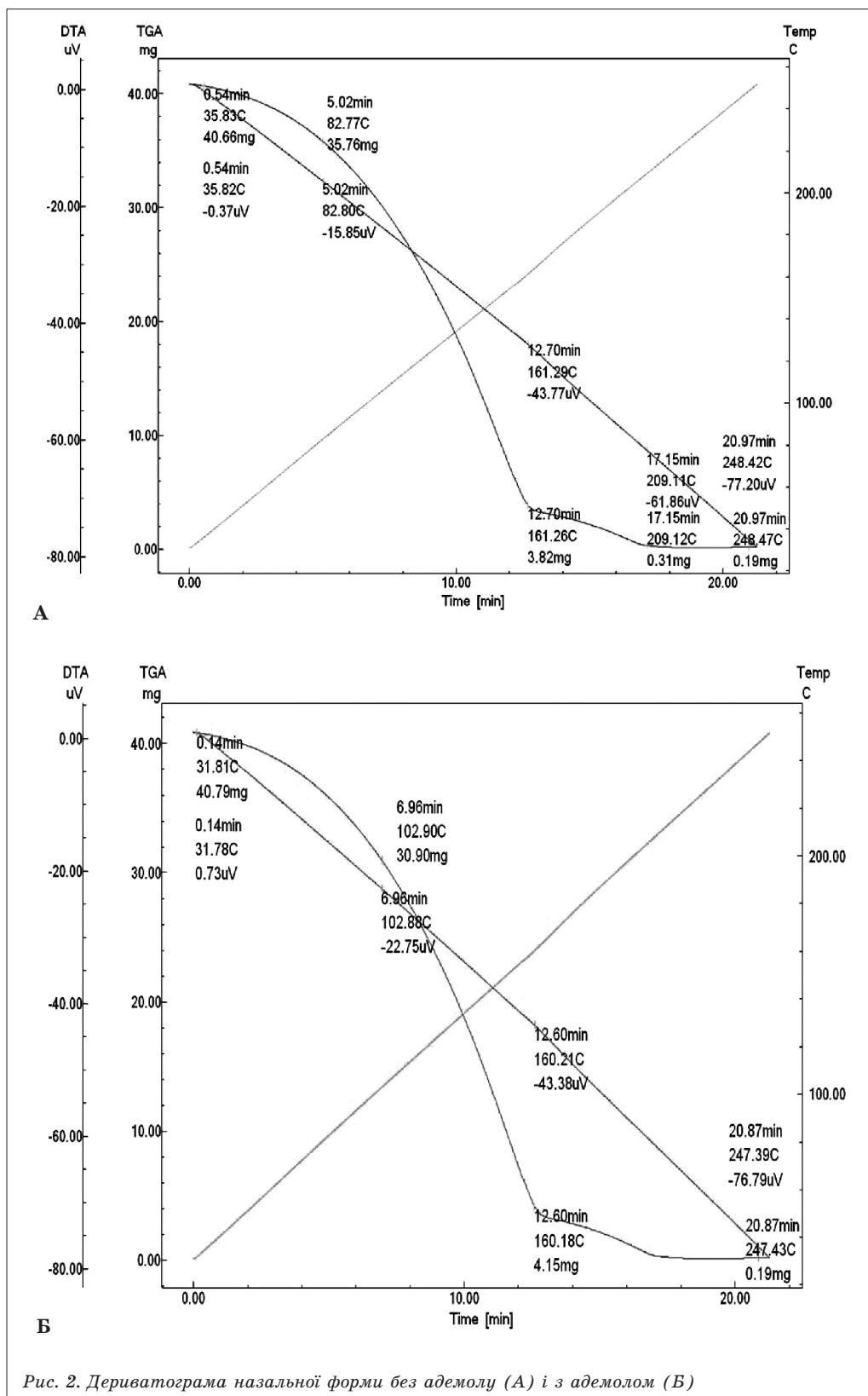


Рис. 2. Дериватограма назальної форми без адемоламу (А) і з адемолом (Б)

Порівнюючи дериватограму рідкої назальної форми без адемола та з адемолом, виявлено, що в дослідних зразках профілі теплових ефектів і динаміка зміни маси має подібний характер. Дослідні назальні форми мають профіль дериватограм, який характеризує їх як гідрофільні композиції з великою кількістю води. Характер наявних теплових ефектів на дериватограмі рідкої назальної форми з адемолом співпадає з тепловими ефектами окремих допоміжних компонентів основи, що, у свою чергу, підтверджує відсутність взаємодії застосованих компонентів у даній лікарській формі.

## Висновки

Таким чином, було створено рецептурний пропис для екстемпорального приготування інтраназальної лікарської форми церебропротектора адемола, який включає крім діючої речови-

ни, пластифікатор гліцерин, мукоадгезивний компонент – ГЕЦ та антимикробний компонент бензалконію хлорид. Отримані дані комплексних моделей *in silico*, які відповідно до високих значень Score в переважній більшості свідчать на користь сумісності інгредієнтів і можливості їхньої комбінації в рецептурному пропису. Результати термогравіметричного аналізу окремих компонентів і готової інтраназальної форми продемонстрували відсутність взаємодії між собою.

Подальші біофармацевтичні, реологічні та фармакологічні дослідження інтраназальної лікарської форми адемола дозволять охарактеризувати динаміку вивільнення АФІ з розробленої рецептури, консистенцію лікарської форми та раціональну упаковку, а також стануть підґрунтям для поглиблених досліджень його як органопротектора за різних моделей церебро- та кардіоваскулярної патології.

1. Бурлака Б. С., Червоненко Н. М., Бєленічев І. Ф. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку інтраназальних лікарських засобів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3 (22). С. 87–90. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.78001>.
2. Ткаченко Т. Ліки «через ніс»: деякі перспективи назальних лікарських форм. *Фармацевт-практик*. 2020. № 5 (22).
3. Salazar I. Anatomy of the olfactory mucosa. *Handb. Clin. Neurol.* 2019. № 164. P. 47–65.
4. Jankowski R. Sinusology. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2016. V. 133 (4). P. 263–268.
5. The effect of intranasal administration of an IL-1b antagonist (RAIL) on the state of the nitroxidergic system of the brain during modeling of acute cerebrovascular accident. B. S. Burlaka, I. F. Bele- nichev, O. I. Ryzhenko et al. *Pharmacia*. 2021. V. 68 (3). P. 665–670. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e71243>.
6. Оцінювання впливу різних церебропротекторів на динаміку церебральної та центральної гемодинаміки при черепно-мозковій травмі в щурів. С. І. Семененко, О. А. Ходаківський, А. І. Семененко, О. М. Семененко. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 5 (122). С. 622–626. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214725>.
7. Жабоедова Н. В., Загорій Г. В., Ходаківський О. А. Скринінг церебропротекторних властивостей промислового зразка ампульного розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду («Адемола») на моделях гострого порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом. *Вісник морфології*. 2016. Т. 22, № 1. С. 83–87.
8. Семененко С. І. Порівняльний вплив адемола, амантадину сульфату, магнію сульфату на неврологічний дефіцит та мнестичні функції у щурів із моделлю черепно-мозкової травми. *Буковинський медичний вісник*. 2019. Т. 23, № 4 (92). <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.4.92.2019.97>.
9. Бурлака Б. С. Теоретичне обґрунтування складу і експериментальні дослідження інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії: дис. на здоб. наук. ступеня д-ра фарм. наук; 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, 22 – Охорона здоров'я. МОЗ України, Запоріж. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2021. 441 с.
10. Nasal mucoadhesive drug delivery: Background, applications, trends and future perspectives. M. Ugwoke, R. Agu, N. Verbeke, R. Kinget. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005. V. 57, № 11. P. 1640–1665.

11. Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф. Розробка моделей машинного навчання для *in silico* прогнозу проникності сполук крізь гематоенцефалічний бар'єр. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2021. Т. 15, № 2. С. 92–98. <https://doi.org/10.33250/15.02.092>.
12. Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф. Використання методів машинного навчання в розробленні назальних лікарських форм церебропротективної дії. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 2 (36). С. 232–238. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232053>.

**С. І. Семененко, Б. С. Бурлака, К. А. Бурлака, О. М. Семененко**  
**Розробка рідкої лікарської форми для інтраназального введення на основі адемолау**

Останнім часом проводяться дослідження по створенню назальних форм, які можуть використовуватись для транспортування активних діючих сполук системної дії. Сьогодні розроблені назальні форми з наркотичними і ненаркотичними анальгетиками, гормональними препаратами, вакцинами, препаратами серцево-судинної дії.

Розробка нової рідкої назальної форми з активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) для системного використання повинна враховувати біологічні, фізико-хімічні та технологічні фактори, які, імовірно, будуть впливати на транспортування АФІ через ніс до мозку. При створенні назальної форми адемолау було використане програмне забезпечення у вигляді експертної системи ExpSys Nasalia (nasalia.zsmu.zp.ua), запропоновано додати до складу рецептури пластифікатор, мукоадгезивний засіб і консервант. З метою комплексного вивчення сумісності інгредієнтів у назальній формі проведені *in silico*, а також експериментальні термогравіметричні дослідження. Отримані дані комплексних моделей машинного навчання, які відповідно до високих показників Score в більшості випадків свідчать про сумісність інгредієнтів і можливість їхнього поєднання в одній рецептурі назального лікарського засобу.

Термогравіметричні дослідження проведені на приладі дериватограф – Shimadzu DTG-60 (Японія) з платиново-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в алюмінієвих тиглях (від 15 до 250 °С). Як еталонну субстанцію використовували  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Швидкість нагрівання складала 10 °С за хвилину. Вивчали окремі інгредієнти – АФІ: адемола; допоміжні речовини: гліцерин, гідроксиетилцелюлозу, бензалконію хлорид; готову назальну лікарську форму без діючої речовини та лікарську форму з адемолом.

Характер наявних теплових ефектів на дериватограмі рідкої назальної форми з адемолом співпадають з тепловими ефектами окремих допоміжних компонентів основи, що, у свою чергу, підтверджує відсутність взаємодії компонентів між собою.

*Ключові слова: інтраназальна лікарська форма, адемола, дериватограма*

**С. И. Семененко, Б. С. Бурлака, К. А. Бурлака, О. Н. Семененко**  
**Разработка жидкой лекарственной формы для интраназального введения на основе адемола**

В последнее время проводятся исследования по созданию назальных форм, которые могут использоваться для транспортировки активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). В настоящее время разработаны назальные формы с наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, гормональными препаратами, вакцинами, препаратами сердечно-сосудистого действия.

Разработка новой жидкой назальной формы на основе АФИ системного действия должна учитывать биологические, физико-химические и технологические факторы, которые, вероятно, будут влиять на транспортировку АФИ через нос в мозг. При создании назальной формы адемола было использовано программное средство в виде экспертной системы ExpSys Nasalia (nasalia.zsmu.zp.ua), предложено добавить в состав рецептуры пластификатор, мукоадгезивное средство и консервант. В целях комплексного изучения совместимости ингредиентов, в назальной форме, проведены *in silico*, а также экспериментальные термогравиметрические исследования.

Получены данные комплексных моделей машинного обучения, которые в соответствии с высокими показателями Score в подавляющем большинстве свидетельствуют о совместимости ингредиентов и возможности их сочетания в одной рецептуре назального лекарственного средства.

Термогравиметрические исследования проведены на приборе дериватограф – Shimadzu DTG-60 (Япония) с платиново-платинородієвою термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях (от 15 до 250 °С). В качестве эталонной субстанции использовали  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Скорость нагревания составляла 10 °С в минуту. Изучали отдельные ингредиенты – АФИ: адемола; другие составляющие: глицерин, гидроксипропилцеллюлозу, бензалкония хлорид; готовую назальную лекарственную форму без действующего вещества и лекарственную форму с адемолом.

Характер имеющихся тепловых эффектов на дериватограмме жидкой назальной формы с адемолом совпадает с тепловыми эффектами отдельных вспомогательных компонентов основания, что, в свою очередь, подтверждает отсутствие взаимодействия компонентов между собой.

*Ключевые слова: интраназальная лекарственная форма, адемола, дериватограмма*



---

---

**S. I. Semenenko, B. S. Burlaka, K. A. Burlaka, O. N. Semenenko**  
**Development of a liquid dosage form for intranasal administration based on ademol**

Recently researches have been carried out on the creation of nasal forms that can be used to transport active compounds of systemic action. Currently, nasal forms with narcotic and non-narcotic analgesics, hormonal drugs, vaccines, and cardiovascular drugs have been developed. The development of a new liquid nasal formulation of an API for systemic use should take into account the biological, physico-chemical and technological factors that are likely to influence the transport of the API through the nose to the brain. When creating the intranasal form of Ademol, a software tool was used – an expert system ExpSys Nasalia (nasalia.zsmu.zp.ua), it was proposed to add a plasticizer, a mucoadhesive agent and a preservative to the formulation.

In order to comprehensively study the compatibility of ingredients in the nasal form *in silico*, as well as experimental thermogravimetric studies, were carried out. Data from complex machine learning models were obtained, which, in accordance with high Score, overwhelmingly indicate the compatibility of ingredients and the possibility of their combination in one nasal drug formulation.

Thermogravimetric studies were carried out on a Shimadzu DTG-60 derivatograph device (Japan) with a platinum-platinum-rhodium thermocouple while heating the samples in aluminum crucibles (from 15 to 250 °C).  $\alpha$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  was used as a reference substance. The heating rate was 10 °C per minute. An individual ingredients – API: ademol; other components: glycerin, hydroxyethyl cellulose (HEC), benzalkonium chloride; a finished nasal dosage form without active ingredients and a dosage form with ademol were studied.

The nature of the existing thermal effects on the derivatogram of the liquid nasal form with ademol coincided with the thermal effects of individual auxiliary components of the base, which, in turn, confirms the absence of interaction between the components.

*Kew words: intranasal dosage form, ademol, derivatogram*

---

Надійшла: 19 квітня 2022 р.

Прийнята до друку: 27 червня 2022 р.

---

**Контактна особа:** Семененко С. І., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, Вінниця, 21018. Електронна пошта: ss11031980@gmail.com