

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

БУРЛАКА БОГДАН СЕРГІЙОВИЧ



УДК 615.31:615.21'451]-047.37

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ ІНТРАНАЗАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація
22 – Охорона здоров'я

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий консультант доктор біологічних наук, професор **Бленічев Ігор Федорович**, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології.

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, доцент **Попович Валерій Павлович**, головний технолог ТОВ «Виробничо-торгівельна фірма «ЕКМІ»»;

доктор фармацевтичних наук, професор **Полова Жанна Миколаївна**, завідувачка кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця;

доктор фармацевтичних наук, професор **Подплетня Олена Анатоліївна**, завідувачка кафедри загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету.

Захист відбудеться « 24 » вересня 2021 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26)

Автореферат розісланий « 20 » серпня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



С. О. Васюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Початок 21 століття ознаменувався стрімким старінням населення планети, яке призводить до зростання захворювань ЦНС нейродегенеративного та судинного генезу, що обмежує соціальну активність цієї групи людей за рахунок формування когнітивно-мнестичних порушень, зниження рівня суджень та критичних можливостей, кортикального контролю, субкортикальних рівнів активності, обмежує можливості до прийняття рішень, а також призводить до апатії, бідності спонукань. Економічні втрати, включаючи вартість медичних та реабілітаційних послуг, при захворюваннях головного мозку – величезні. Особливо це спостерігається у хворих, які одужують після перенесених важких мозкових інсультів. Незважаючи на певні успіхи в галузі розробки і створення церебропротективних засобів і їх наявний чималий арсенал в практиці лікаря та провізора, актуальність даної проблеми не знижується. Все це окреслює нагальну необхідність розробки як нових оригінальних лікарських засобів з церебропротективною дією, так і створення нових лікарських форм на основі препаратів з клінічно підтвердженою церебропротективною активністю. Особливого значення набувають інтраназальні лікарські форми, які завдяки шляху введення не тільки здатні збільшити нейродоступність діючої речовини, а й посилити її специфічну (церебропротективну, протишемічну, ноотропну, антиапоптичну) активність, що в цілому підвищує терапевтичну цінність комплексного лікування захворювань мозку.

Інтраназальне введення лікарських засобів для місцевого застосування відоме та застосовується досить давно. Серед найбільш розповсюджених прикладів є препарати судинозвужувальної, протиалергічної, протизапальної дії. Останніми десятиліттями вчені отримали позитивні результати щодо використання інтраназального шляху для системного застосування. Біодоступність системних інтраназальних препаратів різної фармакологічної дії виявилася вищою в порівнянні з пероральним застосуванням і часто є такою, як при парентеральному введенні. При інтраназальному шляху введення діючої речовини потрапляють відразу в загальний кровообіг, на відміну від ентерального шляху, оминають пресистемну елімінацію, що попереджує передчасне руйнування препарату.

Характеризуючи властивості та характер інтраназального шляху введення лікарських засобів, розробка інтраназальних терапевтичних систем для лікування церебральних патологій, є перспективною та актуальною для фармацевтичної науки та практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету: «Дослідження біофармацевтичних, фармакокінетичних та реологічних властивостей апікаційних лікарських форм із речовинами різної фармакологічної дії» (№ державної реєстрації

0112U005635), «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження фармакотерапевтичних систем трансмукозної доставки лікарських речовин» (№ державної реєстрації 0118U004529); кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету: «Молекулярно-біохімічні механізми формування мітохондріальної дисфункції нейронів головного мозку за умов гострої церебральної ішемії: нові мішені для нейропротекції» (№ державної реєстрації 0113U000797), «HSP₇₀/HIF-1 α -опосередковані механізми ендогенної нейропротекції: розробка підходів до її фармакологічної регуляції» (№ державної реєстрації 0117U000658), «Фармакологічна модуляція глутатіон-залежних ланок регуляції та реалізації механізмів ендогенної нейропротекції та нейропластичності – новий погляд на нейропротекцію при ішемічних інсультах» (№ державної реєстрації 0120U101644). Дисертантом особисто теоретично обґрунтовано склад та проведено експериментальні дослідження інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка інформаційної технології комп'ютерного прогнозу на базі комплексного науково-методичного підходу та застосування її для створення інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії з покращеними біофармацевтичними та фармако-токсикологічними характеристиками.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літератури щодо застосування нейропротективних засобів та назальних лікарських форм для місцевого і системного застосування, асортименту первинних упаковок для назальних лікарських форм;
- провести маркетингові дослідження вітчизняного ринку назальних засобів, психостимулюючих та ноотропних препаратів групи N06BX, вивчити їх цінні характеристики;
- розробити теоретичні основи для нової інформаційної технології – комплексну методологію підходу розробки назальних лікарських засобів системної дії з церебропротективними властивостями;
- в рамках комплексного підходу, використовуючи алгоритми опису та виділення характеристик структури АФІ і допоміжних речовин, спираючись на технології машинного навчання, розробити стратегії, алгоритми прогнозу та програмний засіб у вигляді експертної системи для *in silico* прогнозування складу рецептури назальних лікарських форм церебропротективної дії;
- обґрунтувати за допомогою розробленої експертної системи, вибір інгредієнтів рецептури з метою створення раціональних інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії;
- розробити склади і раціональні технології інтраназальних лікарських засобів у формі рідкого гелю, забезпечуючи оптимальні технологічні та споживчі характеристики;

- встановити фактори, які впливають на біодоступність інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії;
- розробити технологічні схеми виробництва та нормативно-технічну документацію на ЛЗ, що досліджуються; провести вивчення їх стабільності і терміну придатності;
- розробити конструкцію упаковки для одноразового застосування для введення лікарських засобів до носової порожнини у вигляді рідких гелів. Підготувати для цього нормативно-технічну документацію.
- провести оцінку специфічної активності та безпечності розроблених інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії.

Об'єкт дослідження. Комплексна методологія підходу до розробки технології інтраназальних лікарських засобів для системного застосування церебропротективної дії.

Предмет дослідження. Інформаційні технології, інтраназальні лікарські форми церебропротективної дії, АФІ пептидної природи; допоміжні речовини, які були використані у дослідженнях.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань у роботі використано методи машинного навчання, органолептичні, технологічні, фізико-хімічні (визначення термостабільності, масової частки води й летких речовин, рН тощо), біофармацевтичні (вивчення кінетики вивільнення активної діючої речовини), реологічні (визначення дотичної напруги зсуву, ефективної в'язкості), мікробіологічні (визначення мікробіологічної чистоти тощо) і біологічні (визначення параметрів безпечності, специфічної активності), статистичні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні показники лікарських засобів, що розробляються, на підставі експериментально одержаних і статистично оброблених результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше сформовано науковий напрям щодо вирішення фундаментальної проблеми фармацевтичної розробки – розроблено комплексну методологію створення інтраназальних засобів системної дії з церебропротективною активністю у формі рідких гелів. Уперше запропоновано основні теоретичні концепції нової методології, яка може бути основою для створення нових методів комп'ютерних систем та інформаційних технологій для розробки підходів щодо створення нових лікарських форм з покращеними фармакологічними та токсикологічними властивостями. Уперше створено нову інформаційну технологію для *in silico* обґрунтування раціональних складів інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії та розроблено експертну систему «ExpSys Nasalia».

На базі опрацьованих датасетів сполук, з ознаками щодо проникнення через ГЕБ та можливої несумісності, вперше створено моделі для машинного навчання бінарної класифікації для прогнозу проникнення АФІ через ГЕБ та попередження виникнення фармацевтичних несумісностей у складі рецептури.

Уперше експериментально доведено високу церебропротективну активність розроблених інтраназальних засобів з похідним гліцину та рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β в умовах різних моделей патології ЦНС та серцево-судинної системи.

Уперше експериментально обґрунтовано високий профіль безпечності розроблених інтраназальних засобів церебропротективної дії з похідним гліцину та з рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β при повторних застосуваннях.

Наукова новизна досліджень захищена двома патентами на корисну модель № 141924 «Назальний лікарський засіб ноотропної дії», № 126979 «Спосіб фармакологічної корекції порушень когнітивних функцій центральної нервової системи і психоемоційної сфери після кетамінової анестезії в експерименті».

Практичне значення отриманих результатів. Уперше для *in silico* обґрунтування раціональних складів інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії розроблено експертну систему «ExpSys Nasalia» у вигляді web додатку комп'ютерної програми з вбудованою базою даних діючих та допоміжних речовин та можливістю оновлення через мережу інтернет. Комплексний підхід до прогнозу і його складові (теоретичні концепції) – є методологічною основою для розробки комп'ютерних систем прогнозу раціонального складу інтраназальних лікарських форм з церебропротективною дією. Застосування нової інформаційної технології у спрямованій розробці нових високоактивних церебропротективних лікарських засобів дозволяє істотно скоротити часові та матеріальні витрати на розробку нових інтраназальних лікарських форм. Наразі функціональні можливості експертної системи впроваджені в практику відділів розробки фармацевтичних промислових підприємств ТОВ «МОБІЛЬ МЕДІКАЛ» (акт впровадження від 05.06.2021), Фармацевтична фабрика «ВІЮЛА» (акт впровадження від 06.06.2021), ТОВ «БіоТестЛаб» (акт впровадження від 09.06.2021), АТ «Фармак» (акт впровадження від 10.06.2021).

Уперше фармакотехнологічними дослідженнями розроблено склад мукоадгезивних інтраназальних засобів, вивчено вплив допоміжних речовин на інтенсивність вивільнення АФІ з мукоадгезивними компонентами при різних температурах. Уперше за допомогою експертної системи «ExpSys Nasalia» розроблено склад та технологію інтраназального гелю для системного застосування на основі похідного гліцину – етилового естеру N-фенілацетил-1-пролілгліцину. За результатами досліджень видано інформаційний лист № 70-2020 «Виготовлення інтраназального гелю з діючою речовиною етиловий ефір N-фенілацетил-1-пролілгліцину в умовах аптеки» Укрмедпатентінформ МОЗ України.

Матеріали інформаційного листа впроваджені в практику виробничого процесу аптек з екстемпоральним виготовленням: ПрАТ «Ліки Кіровоградщини» м. Кропивницький (акт впровадження від 07.10.2020), ПКВО «Фармація» м. Миколаїв (акт впровадження від 01.12.2020), КП «Фармація» КМР м. Кривий ріг (акт впровадження від 16.12.2020), КП «Примула» м. Запоріжжя (акт впровадження від

26.01.2021), ПП «Медична Лабораторія Сіместа» м. Одеса (акт впровадження від 01.03.2021), ФОП Штучна Н. І. Аптека № 80 м. Слов'янськ (акт впровадження від 01.04.2021), Обласного комунального підприємства «Фармація» м. Дніпро (акт впровадження від 02.04.2021), Petersberg-Apotheke Heinrichstraße 56 99817 Eisenach, Німеччина (акт впровадження від 14.05.2021).

На створену упаковку, назальну насадку стерильну для одноразового застосування розроблено технологію виготовлення в лабораторних та промислових умовах і опрацьовано нормативно-технічну документацію – технічні умови на виготовлення назальної насадки стерильної для одноразового застосування (ТУ У 38002601:2021) і одержано Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи Державної служби України з питань безпеки (№ 12.2-18-2/10941). Технологію промислового виготовлення виробу «Насадка назальна для одноразового застосування, стерильна» апробовано ТОВ «МОБІЛЬ МЕДІКАЛ» (акт апробації від 17.02.2021).

Розроблено склад та технологію назального гелю з ІL-1Ra в умовах промислового виробництва, проєкт ТР, який апробовано ТОВ «МОБІЛЬ МЕДІКАЛ» (акт апробації від 16.02.2021).

Результати наукових досліджень впроваджено в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 15.02.2021), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 16.02.2021), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (акт впровадження від 16.02.2021), кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО ім. П. Л. Шупика (акт впровадження від 17.12.2020), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 25.01.2021), кафедри загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» (акт впровадження від 22.01.2021), кафедри фармакології та фармакогнозії Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 26.02.2021); лабораторії фізико-хімічної фармакології Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України (акт впровадження від 25.01.2021), відділу медичної хімії ДУ «Інституту фармакології та токсикології НАМНУ» (акт впровадження від 28.01.2021), кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 17.05.2021).

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено аналіз літератури щодо сучасного стану використання нейропротекторних засобів для терапії цереброваскулярної ішемії, застосування місцевих та системних назальних лікарських засобів, асортименту первинної упаковки для назальних лікарських препаратів. Спроєктовано та розроблено експертну систему «ExpSys Nasalia» для *in silico* прогнозу раціонального складу нових інтраназальних засобів

церебропротективної дії. Розроблено упаковку у вигляді одноразової назальної насадки для введення у носову порожнину рідких назальних гелів церебропротективної дії. Проведено маркетингові дослідження вітчизняного ринку назальних засобів для місцевого та системного застосування, ноотропних засобів групи N06BX, їх цінових характеристик. Розроблено склад, технологію отримання інтраназального засобу у формі рідкого гелю з етиловим естером N-фенілацетил-L-пролінгліцину в умовах екстемпорального виготовлення. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено оптимальний склад інтраназального засобу для системної дії з PL-1Ra. Його технологія виробництва апробована в промислових умовах. Узагальнено та статистично оброблено дані експериментальних досліджень. Розроблено нормативно-технічну документацію на назальну насадку та запропоновані ЛЗ. Проаналізовано та узагальнено результати біологічних досліджень.

Персональний внесок дисертанта в опублікованих працях зі співавторами (Беленічевим І. Ф., Гладішевим В. В., Сінчою Н. І., Сінчою К. А., Ал Зедан Фаді, Супрун Е. В., Лисянською Г. П., Нефьодовим О. О., Алієвою О. Г., Бухтіяровою Н. В., Медведевою К. П., Бугайовою В. В., Васюк С. О., Пузиренко А.М., Риженко О. І., Курочкіним М. Ю., Юсуф Ж., Антипенко Л. М., Чекманом І. С., Горчаковою Н. О., Свінціцьким А. С., Загороднім М. І., Ковальчук Д. А., Червоненко Н. М., Самурою І. Б., Носач С. Г., Іщенко А. М., Сімбірцевим А. С.) зазначено в тексті дисертації і в авторефераті в списку фахових публікацій.

Окреслення завдань, шляхів їх реалізації, обговорення результатів одержаних даних проведено спільно з науковим консультантом.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлено на таких заходах: XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2021); 5th World Congress & Expo on Pharmaceuticals & Drug Delivery Systems Theme: Implementing Major Initiative Studies for the Development of Pharmaceutical Community (Lisbon, Portugal, 2020); Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (м. Запоріжжя, 2018); Ліки – людині. «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2017); V національний з'їзд фармакологів України (м. Запоріжжя, 2017); Сучасні аспекти медицини і фармації (м. Запоріжжя, 2014).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 11 червня 2021 р.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опублікована 31 наукова праця, а саме: 22 статті (із них 13 – у наукових фахових виданнях України, 8 у закордонних за напрямом дисертації, 3 з яких цитується наукометричною базою SCOPUS, 2 з яких цитується наукометричною базою Web of Science), 2 патенти на корисну модель, 6 тез доповідей, 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 441 сторінці друкованого тексту і складається зі вступу, 8 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та 9 додатків (22 акти впровадження). Обсяг основного тексту дисертації складає 292 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 111 таблицями, 92 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 485 найменувань, із них 71 кирилицею і 414 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Досягнення в галузі лікарських форм церебропротективної дії. Сучасний погляд на інтраназальні лікарські форми (огляд літератури)

Проаналізовано та систематизовано літературні дані щодо патогенетичних механізмів виникнення порушень мозкового кровообігу та сучасних напрямів лікування церебральної ішемії. Виявлено, що напрями патогенетичної терапії ішемічного інсульту умовно поділяють на первинну та вторинну нейропротекцію. Незважаючи на наявність значного асортименту фармакотерапевтичних засобів для лікування цереброваскулярних патологій не завжди вдається досягти успіху в лікуванні цих захворювань.

Охарактеризовано використання назальної порожнини для транспортування лікарських засобів місцевої та системної дії. Виявлено, що назальне застосування діючих речовин місцевої дії відоме протягом тривалого часу та застосовується для лікування запалення слизової оболонки носа. Протягом останніх років назальний шлях уведення розглядається дослідниками, як неінвазивний спосіб доставки діючих речовин системної дії альтернативно парентеральному або пероральному введенню. Назальний шлях дозволив транспортувати діючі речовини з різною молекулярною масою до системного кровотоку. Отримані позитивні результати назального застосування АФІ системної дії – гормональних засобів, вакцин, анальгетиків, вітамінів, препаратів для лікування мозкових порушень та захворювань серцево-судинної системи.

Проведений аналіз літературних даних дозволяє прогнозувати перспективність розробки нових інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії для транспортування діючих речовин шляхом ніс-мозок (nose-to-brain delivery) з покращеними біофармацевтичними характеристиками.

Матеріали та методи досліджень

Перераховано вибір методик, використаних для проведення біофармацевтичних, фармако-технологічних, фізико-хімічних, реологічних і біологічних методів досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінити якість інтраназальних лікарських засобів з N-фенілацетил-1-пролілгліцину етиловим

естером (ноопепт) та рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β (IL-1Ra) на підставі одержаних і статистично оброблених результатів.

Обґрунтування вибору загальної методології одержання назальних лікарських засобів для транспортування АФІ через ніс-мозок

Створення нових назальних лікарських форм системної церебропротективної дії обумовлює проведення пошукових досліджень, а саме узагальнення та систематизацію існуючих інформаційних потоків у вигляді наукових тез, статей, патентів, авторефератів, дисертацій, монографій. Зазначена інформація дозволила попередньо обрати АФІ для майбутньої лікарської форми, а також вид цієї форми. Як програмне забезпечення для роботи з бібліографічною інформацією використано аплікацію Zotero, яка має можливість синхронізації створеної локальної бази знань з інтраназальних засобів із зовнішніми серверами, які розташовані в мережі internet, що в свою чергу захищає від несподіваної втрати накопиченої інформації та надає можливість отримати доступ до інформації з будь-якого місця. При обробці інформації щодо інтраназальних лікарських засобів додатково додавали до кожного посилання характеристику інформації у вигляді тегів. Створена система тегів дозволила швидко фільтрувати накопичені знання з інтраназальних лікарських засобів, незважаючи на те, в якій категорії вони знаходяться. Обробкою отриманої інформації виявлено біологічні, фізико-хімічні та технологічні фактори, які ймовірно впливатимуть на транспортування АФІ через ніс-мозок (рис. 1).

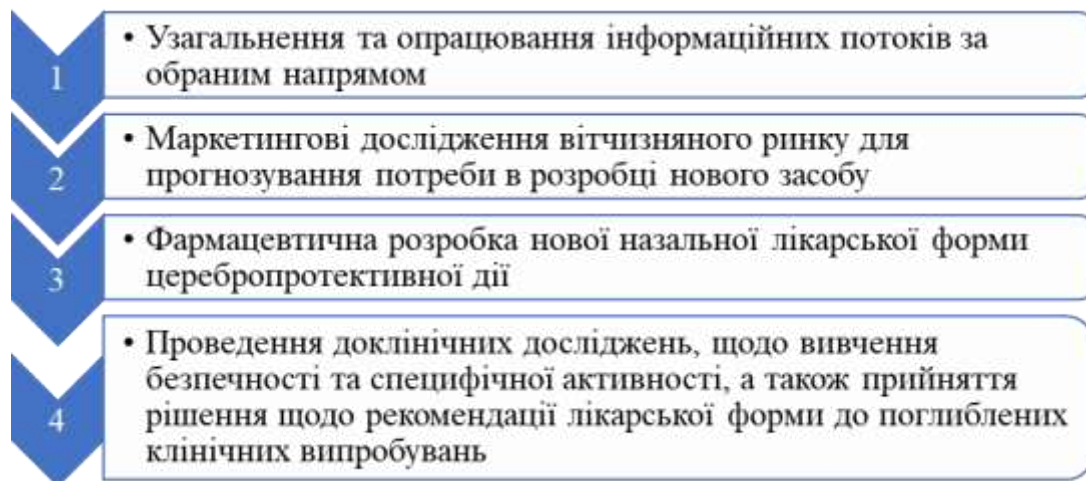


Рис. 1. Алгоритм створення нових назальних лікарських форм церебропротективної дії

На наступному етапі потрібно провести маркетингові дослідження вітчизняного ринку з метою визначення актуальності обраного напрямку, а також прогнозування потреби в новій лікарській формі. Після опрацювання результатів

маркетингових досліджень, необхідно здійснити фармацевтичну розробку нової лікарської форми з методами контролю її якості. Потім, доцільно проведення доклінічних досліджень щодо визначення безпечності розробленої нової лікарської форми, а також окреслення її специфічної активності та прийняття рішення щодо рекомендації лікарської форми до поглиблених клінічних випробувань.

Фармацевтична розробка назальних засобів включає такі стадії, як: вивчення фізико-хімічних властивостей АФІ та допоміжних речовин; вибір раціонального складу лікарської форми шляхом проведення біофармацевтичних, реологічних, та мікробіологічних досліджень; проведення досліджень щодо можливості поєднання комплексу АФІ та інших допоміжних інгредієнтів в одній лікарській формі з урахуванням фармацевтичних несумісностей; характеристика стабільності розробленої лікарської форми; опрацювання технології виготовлення лікарської форми в умовах екстемпорального або промислового виробництва з критичними точками технологічного процесу (критичними стадіями виробництва); вибір раціональної упаковки для розробленого назального засобу.

Фармацевтична розробка назальних засобів церебропротективної дії має певні особливості (рис. 2), обумовлені врахуванням різноманітних факторів, які впливатимуть на якість кінцевого продукту та швидкість настання терапевтичного ефекту. Так, враховуючи оброблену інформацію щодо біологічних факторів, які впливають на доставку АФІ шляхом ніс-мозок, діюча речовина повинна проникати через ГЕБ; утримуватись в носовій порожнині впродовж 20-30 хв (робота мукоциліарного кліренсу); рН лікарської форми 4,5-6,5; розроблена лікарська форма повинна мати задовільні реологічні та біофармацевтичні властивості в діапазоні температур 29-37°C.

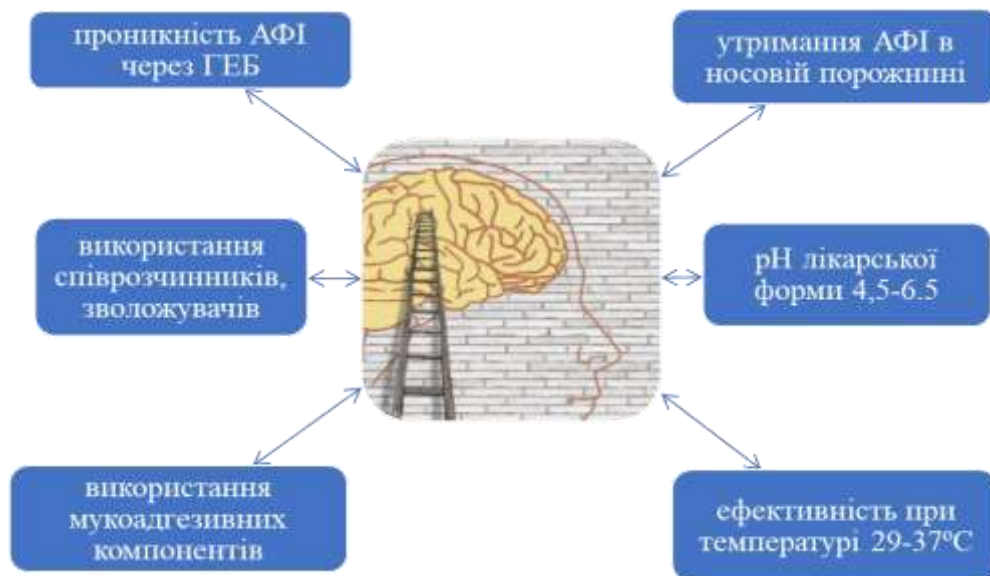


Рис. 2. Особливості фармацевтичної розробки назальних засобів церебропротективної дії

Різноманіття біологічних, фізико-хімічних, технологічних факторів, які впливають на транспортування АФІ до мозку шляхом інтраназального уведення, обумовлюють розробку методології проектування та розробку програмного засобу у вигляді експертної системи з назальних лікарських засобів («ExpSys Nasalia»), яка враховуватиме фактори, фізико-хімічні властивості діючих та допоміжних речовин та прогнозуватиме раціональні рецептури в фармацевтичній розробці.

Здатність АФІ в назальній формі церебропротективної дії проникати через гематоенцефалічний бар'єр – є одним з найвагоміших факторів, які впливають на нейродоступність препарату. Для використання в «ExpSys Nasalia» можливості вибору стратегії формування рецептури в залежності від проникності через гематоенцефалічний бар'єр проведена розробка моделей машинного навчання, які зможуть прогнозувати з високою достовірністю нейродоступність у обраного АФІ. За результатами досліджень обрано три найбільш перспективні моделі – Random Forest Classifier, Extra Trees Classifier, Light Gradient Boosting Machine, з якими виконували ансамблювання (змішування) для здійснення консенсусу формування остаточних прогнозів з метою прогнозування середньої ймовірності для кінцевого результату.

При розробці нових лікарських форм в рецептурі виникають різноманітні поєднання діючих та допоміжних речовин, які можуть призводити до фармацевтичних несумісностей. З метою ресурсозбереження активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин на ранніх етапах дослідження при плануванні експерименту доцільно використати *in silico* прогнозування фармацевтичних несумісностей. Для опрацювання моделей машинного навчання зібрано датасет сполук (діючих та допоміжних) та ознаки щодо наявності або відсутності взаємодії між ними. За результатами досліджень отримано комплексні змішані моделі: *blending tree* (rf, et), *blending boosting* (catboost, lightgbm, xgboost), які на датасеті для перевірки висвітлили високу ймовірність *in silico* прогнозу щодо наявності або відсутності фармацевтичних несумісностей при розробці назальних рецептур церебропротективних лікарських форм: *tree_blender* (AUC 0.9521, F1 0.9747, MCC 0.9094), *boost_blender* (AUC 0.9593, F1 0.9821, MCC 0.9352).

Упаковка для назальних засобів системної дії має бути безпечною та забезпечувати належне транспортування назального розчину до носової порожнини. Для збільшення тривалості знаходження лікарського препарату в назальній порожнині застосовують мукоадгезивні компоненти, які крім взаємодії з муциновими рецепторами, підвищують в'язкість назального препарату. З метою вибору раціональної упаковки для інтраназальних засобів церебропротективної дії виготовлено модельні композиції гомогенних лікарських форм гідрофільної природи, консистентні властивості яких, подібні до рецептур м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування (табл. 1).

Рецептури складів гідрофільних систем з мукоадгезивними полімерами

Найменування допоміжної речовини	Гідрофільні системи (№ композиції)				
	1a	2a	3a	4a	5a
ГЕЦ	2,0	–	–	–	–
Натрій КМЦ	–	2,0	–	–	–
Хітозан	–	–	7,0	–	–
Лимонна кислота	–	–	21	–	–
Натрій гіалуронат	–	–	–	3,0	–
Натрій альгінат	–	–	–	–	3,0
Гліцерин	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Вода очищена	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Структурно-механічні характеристики рецептур вивчали за допомогою модульного компактного реометру MCR 302 (Anton Paar GmbH) в ротаційних тестах. Як вимірювальний пристрій використовували коаксіальні циліндри CC27/T200/SS. Дослідження проводили при температурі ($25 \pm 0,5^\circ\text{C}$), яка забезпечувалась вбудованим термостатом. Протягом всього дослідження програмне забезпечення (RheoCompass) реєструвало показники швидкості зсуву (Shear rate $\dot{\gamma}$, s^{-1}), напруги зсуву (Shear stress τ , Pa) та в'язкості (viscosity η , Pas(mPas)). Отримані результати відображались у табличних даних та візуалізовувались у реограмах плинину (рис. 3).

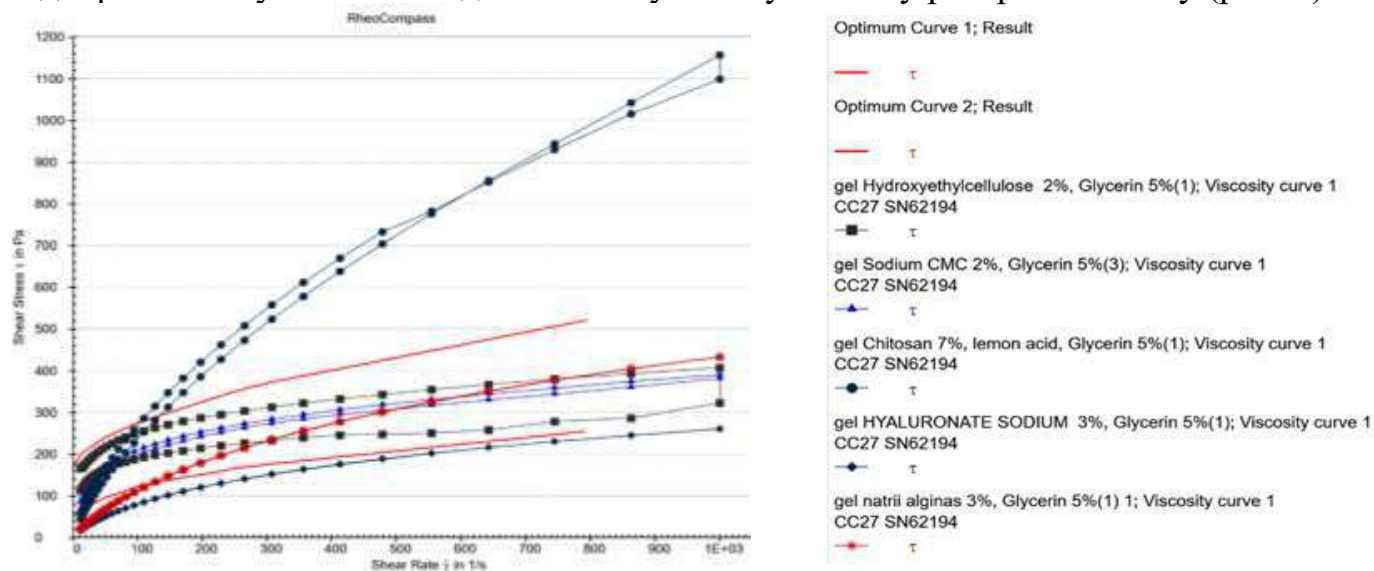


Рис. 3. Реограми плинину гідрофільних систем з мукоадгезивними полімерами

Отримані дані свідчать, що досліджувані композиції, в переважній більшості, входили в реологічний оптимум консистенції для гідрофільних систем, який досить часто використовується дослідниками для підтвердження якості та консистентних

властивостей лікарських форм для зовнішнього застосування. На наступному етапі дослідження, з метою вивчення однорідності дозування та ефективності вивільнення назального гідрофільного гелю, зазначеними композиціями наповнювали доступні назальні упаковки, а саме: безпропелентну аерозольну упаковку, тубу пластикову (10 мл), флакон з піпеткою та шприц типу Луер з атомайзером. Для порівняння в експерименті також використовували ізотонічний розчин натрій хлориду 0,9%, в'язкість якого близька до в'язкості води. Пропелентну аерозольну упаковку не використовували в зв'язку з технологічними особливостями виготовлення, обумовленими наявністю в технології вибухонебезпечних газів під тиском.

Таблиця 2

**Евакуаційні характеристики упаковки
для назальних засобів системного застосування**

Номер гідрофільної композиції/ NaCl 0,9%	Вид упаковки (ОМ)			
	БАУ	туба	флакон з піпеткою	шприц з атомайзером
1a	ОМ(-)	7,026±0,018	ОМ(-)	ОМ(-)
2a	ОМ(-)	7,228±0,024	ОМ(-)	ОМ(-)
3a	ОМ(-)	8,135±0,016	ОМ(-)	ОМ(-)
4a	ОМ(-)	8,345±0,008	ОМ(-)	ОМ(-)
5a	ОМ(-)	9,135±0,044	ОМ(-)	ОМ(-)
NaCl 0,9%	0,215±0,005	10,105±0,048	0,0106±0,0005	2,031±0,016

Примітки: 1. Маса зразків, г ($\bar{x} \pm \Delta x$); ОМ(-) – однорідність маси, що доставляється неможливо визначити;
2. Відповідно до нормативної документації на обрані упаковки: для БАУ одне натискання на клапан повинно забезпечувати 0,2 мл (0, 2 г) розчину; об'єм туби 10 мл (маса наповнення 10 г); шприц – 2 мл (2 г).

За результатами досліджень встановлено, що обрані для тестування гідрофільні композиції, крім натрій хлориду, за рахунок своїх консистентних властивостей ускладнено дозуються зазначеними упаковками. Так у БАУ, при натисканні на клапан насоса, евакуація композицій відбувалась неоднорідно. Серед десяти натискань тільки у чотирьох випадках спостерігалось транспортування основи. Досліджувані основи добре видавлювались з туби, проте, однорідність маси, що доставляється була незадовільною. Щільність композицій унеможливила використання піпетки у флаконі з піпеткою, а також атомайзеру зі шприцом. Назальні гелі проблематично набиралися піпеткою та не проходили через атомайзер.

Для подальших досліджень, з метою зменшення в'язкості, проведено корекцію концентрацій мукоадгезивних компонентів у модельних складах та вивчено реологічні характеристики отриманих систем і ефективність дозування з дослідних упаковок. Встановлено, що безпропелентна аерозольна упаковка за рахунок тиску, який створює вбудований насос, ефективно вивільняла мукоадгезивні основи з початковою в'язкістю від 3,5 mPa·s до 495,11 mPa·s. Проте, при повторному застосуванні БАУ (впродовж декількох днів) відбувалося закупорювання отвору розпилювача упаковки мукоадгезивними полімерами, що, в свою чергу, призводило до ускладненого дозування основи. Ймовірно, модифікація конструкції розпилювача БАУ позитивно впливатиме на дозування мукоадгезивних основ з різною в'язкістю. Однорідність маси, що доставляється тубою, залежить від в'язкісних характеристик досліджуваних основ. Найкраще дозування маси спостерігалось в основ з відносно низькою початковою в'язкістю від 3,5 mPa·s до 68,55 mPa·s. Підвищення в'язкості основ призводило до гіршої однорідності маси, що доставляється. Крім того, використання туби, як упаковки для транспортування мукоадгезивних основ, мало свої особливості: одноразове використання; застосування додаткового пристрою для доставки основи в назальну порожнину (насадки), який буде нагвинчуватись на різьбу туби; обмежений об'єм туби, який потрібно евакуювати за один прийом. Використання упаковки у вигляді піпетки з флаконом показало найбільші розбіжності в однорідності маси, що доставляється. Ймовірно, це пов'язано з особливостями конструкції піпетки та різною щільністю основ. Так, при низьких значеннях початкової в'язкості, розбіжність однорідності дозування маси становило не більше 10%. Підвищення в'язкості досліджуваних основ призводило до збільшення розбіжності дозування (від 11% до 51%). Багаторазове використання піпетки також викликало закупорювання отвору мукоадгезивними полімерами при висиханні. Однорідність дозування маси зразків атомайзером зі шприцом залежало від консистентних властивостей досліджуваних основ. Так, у зразків з низькою в'язкістю розбіжність однорідності маси, що доставляється, не перевищувала 5,6%. Підвищення в'язкісних характеристик суттєво впливало на однорідність дозування маси і становило від 10% до 51%.

Враховуючи попередні дослідження, з метою виготовлення раціональної упаковки для транспортування назальних рідких гелів з мукоадгезивними полімерами, на наступному етапі здійснено розробку конструкторської документації для проектування одноразової назальної насадки, за допомогою програмного засобу автоматизованого проектування AutoCAD. Даний засіб в повному обсязі забезпечив випуск конструкторської документації з урахуванням вимог єдиної системи конструкторської документації (ДСТУ ГОСТ 2.001:2006 Єдина система конструкторської документації. Загальні положення (ГОСТ 2.001-93, IDT)). Розробка комплекту конструкторської документації обумовлена необхідністю геометрично точного зображення виду деталей і складальної одиниці та внесення необхідної інформації для виготовлення виробу, а саме: щодо розмірів окремих деталей,

допусків для них, вимог до матеріалів, а також технічних вимог щодо можливості контролю виготовленого засобу.

Для отримання лабораторного зразка назальної насадки за даними розробленої конструкторської документації, виконано тривимірне моделювання деталей та їх збирання в системі автоматизованого проєктування Unigraphics (NX CAD) з метою подальшого друку їх на тривимірному принтері. Система NX CAD також дозволила проаналізувати візуальні характеристики розробленого засобу (рис. 4).



Рис. 4. Лабораторний зразок назальної насадки одноразової для транспортування мукоадгезивних гелів

Дана насадка призначена для застосування в комплекті зі шприцами типу Луер. До складу насадки входять: перехідний пристрій, подовжувальна трубка, розпилювальна форсунка, насадок запобіжний. Спільне використання назальної насадки зі шприцом типу Луер забезпечено за рахунок оснащення перехідника назальної насадки з стандартним конусом 6:100 для під'єднання одноразового шприца, а також упорами для пальців. Забезпечення щільного контакту насадки з носовою пазухою, а також попередження травмування порожнини носа (ніздрів) та витікання назального гелю з носової порожнини реалізовано за рахунок запобіжної конусної насадки.

З отриманою насадкою проведено дослідження щодо можливості вивільнення назальних мукоадгезивних гелів через конструкцію пристрою. Результати експериментального дослідження показують задовільні евакуаційні характеристики розробленої одноразової назальної насадки. Встановлено, що використання отриманої насадки зі шприцем типу Луер для доставки рідких мукоадгезивних гелів з в'язкістю від 495,11 mPa·s до 3,5 mPa·s забезпечувало однорідне дозування маси назального гелю. Розбіжність дозованої маси у більшості зразків не перевищувала 3,5%.

Таким чином, на підставі проведених досліджень обґрунтовано комплексну методологію отримання системних назальних лікарських засобів, в тому числі церебропротективної дії.

Маркетингові дослідження з визначення перспективності впровадження назальних лікарських засобів системної дії

Проведений аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку назальних лікарських засобів та психостимулюючих і ноотропних засобів групи N06BX показав, що згідно Державного реєстру лікарських засобів станом на 01.01.2016 року на вітчизняному ринку було зареєстровано 226 інтраназальних лікарських препаратів. Серед них інтраназальних лікарських засобів для місцевого застосування – 94,7% і тільки 5,3% складають препарати для системного застосування (рис. 5).

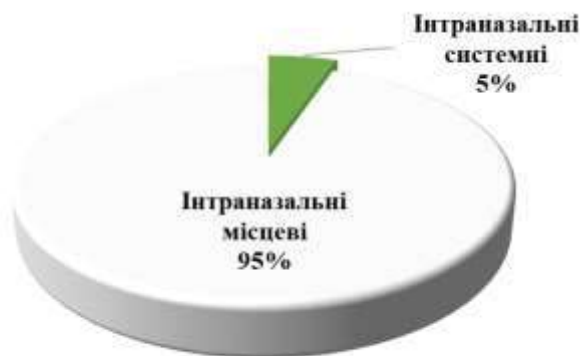


Рис. 5. Ринок інтраназальних лікарських препаратів

Аналіз країн-виробників інтраназальних лікарських засобів для місцевого застосування, які присутні на ринку України, показав, що переважна їх більшість імпортного походження – 132 найменування, що становить 61,68% від загальної кількості. Серед них найбільшу частку займає Німеччина – 12,62%, Франція – 7,48%, Італія – 6,07%, Швейцарія 4,67%, Словенія 4,21% та інші – менш ніж 4%. Частка вітчизняних виробників – 82 найменування, що становить 38,32%.

В подальшому проведено аналіз інтраназальних лікарських форм для системного застосування. Такі лікарські засоби представлені 12 найменуваннями, які виготовляються вітчизняними, а також закордонними виробниками країн: Італії, Росії, Швейцарії, Німеччини. Серед інтраназальних лікарських засобів для системного застосування присутні наступні форми випуску: дозовані рідини – 6 найменувань (50%), краплі – 5 найменувань (41,67%), сухі суспензії – 1 найменування (8,33%).

В інтраназальних лікарських формах для системного застосування, які присутні на вітчизняному ринку, як діючі речовини застосовуються такі сполуки:

дезмопресин – 6 лікарських форм (50%), інтерферон альфа-2b – 3 лікарських форми (25%), кальцитонін (лосося синтетичний) – 2 лікарські форми (16,67%), синтетичний аналог тафтсина – 1 лікарська форма (8,33%).

Розрахований коефіцієнт напруженості серед інтраназальних лікарських форм для системного застосування (табл. 3) показує, що рівень конкуренції в порівнянні з інтраназальними лікарськими формами для місцевого застосування відносно невисокий.

Таблиця 3

**Рівень конкуренції виробників інтраназальних лікарських засобів
для системного застосування**

Назва активного інгредієнта	Коефіцієнт напруженості
Дезмопресин	0,83
Інтерферон альфа - 2b	0,67
Кальцитонін (лосося синтетичний)	0,5
Синтетичний аналог тафтсина	0

В подальшому проведено аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку психостимулюючих та ноотропних засобів групи N06BX. Виявлено зареєстрованих 14 міжнародних непатентованих назв лікарських засобів або 214 торговельних назв лікарських засобів з урахуванням форм випуску з групи препаратів групи N06BX. Асортимент цих препаратів за походженням представлений номенклатурою засобів як синтетичної, так і рослинної природи. Причому препарати синтетичного походження переважають і займають 92%, частка рослинних засобів складає 8%. Встановлено, що препарати вітчизняного виробництва займають 52,91%, зарубіжного – 39,68%, спільні підприємства виробників України з іноземними – 7,41%.

Розраховані коефіцієнти ліквідності у більшості препаратів знаходяться в інтервалі від 0,03 до 0,68. Найбільший показник у препараті Гліцин (1,5). Найменший показник у Церебролізину (0,004) та Мемопланта форте (0,008), що є характерним для цих препаратів, які є менш доступними для населення.

Враховуючи низьку конкуренцію на ринку інтраназальних лікарських засобів для системного застосування та низьку доступність лікарських засобів N06BX, відповідно до розрахованих коефіцієнтів доступності, підтверджено перспективність створення нових вітчизняних лікарських засобів для забезпечення населення ефективними та доступними ліками.

Наукове та експериментальне обґрунтування технології отримання назальних засобів системної дії з похідним гліцину

Проведено фармацевтичну розробку нової інтраназальної форми церебропротективної дії на прикладі діючої речовини пептидної природи низької молекулярної маси. Як АФІ обрано N-фенілацетил-1-пролілгліцину етиловий естер (ноопепт) – малотоксичну сполуку, ноотропний ефект якого пов'язаний з утворенням циклопролілгліцину, який аналогічний за структурою до ендogenous циклічного дипептиду, проявляє антиамнестичну активність, а також має холінопозитивну дію. Крім того, ноопепт здатний позитивно впливати на механізми довготривалої пам'яті за рахунок гальмування окисної модифікації білків пам'яті, а також їх «випрямлення», використовуючи HSP₇₀-механізми [Островская Р. У., Гудашева Т. А., Воронина Т. А., 1999-2020; Беленічев І. Ф., 2020].

За допомогою розробленої нової інформаційної технології проведено *in silico* прогнозування проникності обраного АФІ через ГЕБ. Встановлено, що більшість моделей машинного навчання: Random forest (score 0,5176), Lightgbm (score 0,545), Extra tree (score 0,5214), Blender rf lightgbm et (score 0,5234) показують негативний результат, тільки одна модель засвідчила позитивний результат – Gradient Boosting Classifier (score 0,6201). Враховуючи отримані дані, експертною системою запропоновано до складу модельної рецептури додати енхансер адсорбції (твін-80), який обрано з бази даних допоміжних речовин. Далі інформаційною системою запропоновано модельні рецептури з гідрофільними компонентами з одночасною перевіркою можливості виникнення фармацевтичних несумісностей на розроблених моделях машинного навчання (blender tree: rf, et; blener boosting: catboost, lightgbm, xgboost) між діючою речовиною та запропонованими інгредієнтами рецептури. Для посилення зволожувального ефекту спиртів, враховуючи можливе пересушування назальної порожнини, до кожної композиції додано 5% розчину Бішофіту Полтавського.

В результаті обрано набір інгредієнтів (мукоадгезивні компоненти, зволожувачі, енхансер адсорбції) для подальших експериментальних досліджень назального засобу церебропротективної дії.

Враховуючи літературні дані практичного застосування ноопепту, обрано концентрацію в модельних формах 1%. Експериментальні дослідження проведено за планом двохфакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями, методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку Curophan, Type 150 pm, 11±0,5 мкм завтовшки у вертикальних чарунках дифузії Franz Cells (PermeGear, Inc., США). У кожній чарунці експерименту по 3 повтори. Фактори, що досліджувались: фактор А (вид полімеру) – А1 – хітозан 3%, А2 – натрій карбоксиметилцелюлоза 0,3%, А3 – натрій гіалуронат 0,7%, А4 – натрій альгінат 0,5%; фактор В (вид спирту): В1 – без спирту, В2 – сорбіт, В3 – гліцерин, В4 – D-пантенол. Як діалізне середовище, з урахуванням розчинності ноопепту,

використано 5% розчин гліцерину в воді очищеній. Концентрацію ноопепту після 30 хв визначали спектрофотометрично, температура проведеного дослідження $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, що обумовлено фізіологічними особливостями. Матриця планування експерименту і визначені значення концентрації ноопепту у діалізаті (%) представлені в табл. 4.

Таблиця 4

Матриця планування експерименту і визначені значення концентрації ноопепту в діалізаті (у %)

Фактори	B1	B2	B3	B4	Загальна сума
A1	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	
A2	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	
A3	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	
A4	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

Результати дисперсійного аналізу наведено в табл. 5. Як видно з результатів проведеного дисперсійного аналізу $F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$ для обох факторів, отже, як полімери, так і спирти-зволожувачі чинять значимий вплив на вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм.

Таблиця 5

Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних з визначення вивільнення ноопепту

Джерело мінливості	Сума квадратів (SS)	Число ступенів свободи (f)	Середній квадрат (MS)	$F_{\text{експ.}}$	$F_{\text{табл.}}$
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	–	–	–

Після проведення перевірки розходження середніх значень результатів за допомогою множинного рангового критерію Дункана побудовано наступні ряди переваг: натрій карбоксиметилцелюлоза (хітозан) > натрій альгінат (натрій гіалуронат) за фактором А (вид полімеру); гліцерин > сорбіт > D-пантенол (без спирту) за фактором В (вид спирта-зволожувача).

Таким чином, проведені дослідження дозволили визначити назальні лікарські форми на основі натрій карбоксиметилцелюлози та хітозану із додаванням гліцерину, як більш перспективні для забезпечення оптимального вивільнення ноопепту.

Враховуючи попередні результати прогнозу *in silico* та наявні літературні дані щодо перспективності додавання до складу рецептури енхансеру адсорбції твіну-80, для підтвердження гіпотези, проведено експериментальні біофармацевтичні дослідження за планом однофакторного дисперсійного аналізу. 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 визначено вивільнення АФІ через 30 хв (спектрофотометрично), температура проведення дослідження $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Матриця планування експерименту і значення концентрації ноопепту у діалізаті (у %) представлені у табл. 6.

Таблиця 6

Матриця планування експерименту і значення концентрації ноопепту у діалізаті (у %)

Номер 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

Результати дисперсійного аналізу наведено у табл. 7. Як видно з результатів проведеного дисперсійного аналізу $F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$, отже концентрація твіну-80 здійснює значимий вплив на вивільнення ноопепту з назальних лікарських форм.

Після проведення перевірки розходження середніх значень результатів за допомогою множинного рангового критерію Дункана було побудовано наступний ряд переваг за відсотком вмісту твіну-80: 1% (2%, 3%) > 0,5% > 0%.

Враховуючи одержані дані, можливо стверджувати, що додавання твіну-80 до назальної лікарської форми з ноопептом забезпечувало кращий рівень вивільнення діючої речовини.

Результати дисперсійного аналізу експерименту

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

Мікробіологічними дослідженнями, проведеними на кафедрі мікробіології, вірусології і імунології Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри – доц., к. мед. н. Поліщук Н. М.) під керівництвом доц. кафедри, к. мед. н. Количевої Н. Л., обґрунтовано введення консерванту – бензалконію хлориду в концентрації 0,02 до складу рідкого назального гелю.

Для експериментального підтвердження результатів *in silico* прогнозування відсутності фармацевтичних несумісностей в складі рідкого назального гелю з ноопептом проведено термогравіметричні дослідження. Встановлено, що розроблена назальна форма з етиловим естером N-фенілацетил-І-пролілгліцину є механічною сумішшю діючої та допоміжних речовин, інгредієнти якої не взаємодіють між собою та можуть поєднуватись в одній лікарській формі. Враховуючи термогравіметричні характеристики інгредієнтів назальної лікарської форми з N-фенілацетил-І-пролілгліцином, виявлено, що технологічний процес виготовлення доцільно проводити з урахуванням термолабільних сполук. Консервант доцільно вводити при температурі не вище 40°C.

Реологічні дослідження виконано на модульному компактному реометрі MCR 302 (Anton Paar GmbH). Для проведення ротаційних тестів, як вимірювальний пристрій, використано коаксіальні циліндри CC27/T200/SS. З метою всебічної оцінки реологічних характеристик розробленого назального гелю з ноопептом, досліди проведено при різних температурах: 29±0,5°C, 33±0,5°C, 37±0,5°C. Отримано реограми плинності назального гелю з ноопептом (рис. 6) та реограми в'язкості назального гелю з ноопептом (рис. 7).

Реологічні характеристики назального гелю з ноопептом окреслюють наявність у досліджуваного препарату неньютонівського типу течії з деякими тиксотропними властивостями. Тобто розроблений гель може відновлювати свою структуру після прикладеного зусилля.

Характер реограм течії та реограм в'язкості назального засобу свідчить про рідку консистенцію препарату з низьким порогом течії. Підвищення температури очікувано змінювало реологічні характеристики назального гелю з ноопептом. Так, при температурі 29°C початкова в'язкість зразку – 150 mPa·s, збільшення температури до 33°C призводило до зменшення початкової в'язкості до 135 mPa·s, а

вже при 37°C початкова в'язкість – 108 mPa·s. Враховуючи отримані дані, можливо припустити, що розроблений гель матиме різну в'язкість при зміні температури в назальній порожнині.

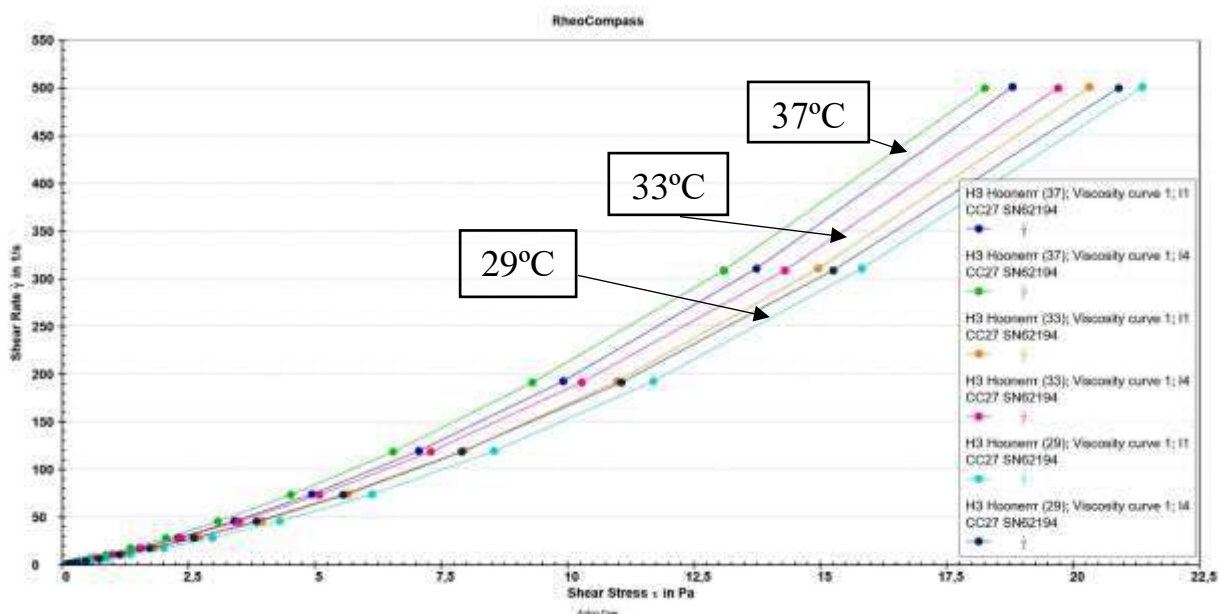


Рис. 6. Реограми плинуназального гелю з ноопептом в діапазоні температур 29-37°C

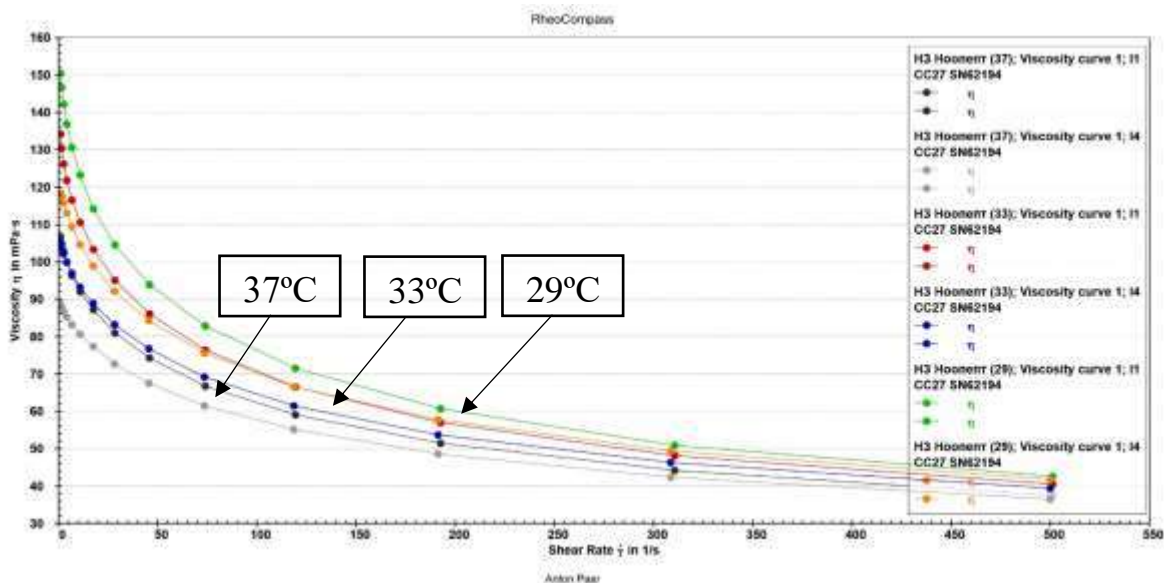


Рис. 7. Реограми в'язкості назального гелю з ноопептом в діапазоні температур 29-37°C

Проведені комплексні *in silico*, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні, реологічні та мікробіологічні дослідження дозволили

запропонувати раціональну рецептуру та технологію виготовлення рідкого назального гелю в умовах екстемпорального виробництва:

Етиловий естер N-фенілацетил-1-пролілгліцину	1,0
Бішофіт Полтавський (стандартизований 20% вмістом магнію хлориду)	5,0
Гліцерин	5,0
Твін-80	1,0
Натрій КМЦ	0,3
Бензалконію хлорид	0,02
Вода очищена	до 100,0

Технологія виготовлення полягає у наступному. У виробничому приміщенні аптеки для виготовлення нестерильних лікарських засобів в окрему термостійку ємність відміряють 40 мл води очищеної і відважують 1,0 г етилового естеру N-фенілацетил-1-пролілгліцину, нагрівають на водяній бані до 60-70°C при перемішуванні до розчинення діючої речовини. У зважену порцелянову чашку відміряють 0,3 г натрій КМЦ, додають 38 мл води очищеної. Чашку поміщають на водяну баню і нагрівають при повільному перемішуванні до утворення розчину. Охолоджують. В окрему ємність відважують 0,02 г бензалконію хлориду та додають 10 мл води очищеної при перемішуванні розчиняють. До розчину натрій КМЦ додають розчин етилового естеру N-фенілацетил-1-пролілгліцину, розчин бензалконій хлориду, 5 мл Бішофіту Полтавського, 5,0 г гліцерину, перемішують. Після цього додають 1,0 г твіну-80, перемішують. Доводять водою очищеної до маси 100 г, перемішують. Готову продукцію фасують, маркують і зберігають в прохолодному (8-15°C), захищеному від світла місці. Термін зберігання – 6 місяців.

Наукове та експериментальне обґрунтування технології отримання назальних засобів системної дії з рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 β (IL-1Ra)

Проведено фармацевтичну розробку нової інтраназальної форми церебропротективної дії на прикладі діючої речовини пептидної природи високої молекулярної маси. Як АФІ обрано антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1Ra), який отримують методом генної трансформації *Escherichia coli*. IL-1Ra забезпечує нейропротекторний ефект, а саме: гальмування процесів окиснювальної модифікації білків, нормалізацію функціональної активності мітохондрій, енергетичного обміну, неврологічного статусу в постішемичному періоді [Супрун Е. В., Беленичев І. Ф., 2008-2021; Симбирцев А. С., 2008-2021].

За допомогою розробленої нової інформаційної технології проведено *in silico* прогнозування проникності обраного АФІ через ГЕБ. Встановлено, що всі моделі машинного навчання: Random forest (score 0,6787), Lightgbm (score 0,6101), Extra tree

(score 0,6009), Gradient Boosting Classifier (score 0,6904), Blender rf lightgbm et (score 0,6725) висвітлюють негативний результат. Враховуючи отримані дані, експертною системою запропоновано до складу модельної рецептури додати енхансер адсорбції (твін-80), який обрано з бази даних допоміжних речовин. Далі інформаційною системою запропоновано модельні рецептури з гідрофільними компонентами, проведено перевірку можливості виникнення фармацевтичних несумісностей на розроблених моделях машинного навчання (blender tree: rf, et; blener boosting: catboost, lightgbm, xgboost) між ІЛ-1Ra та запропонованими інгредієнтами рецептури. *In silico* моделюванням встановлено, що використання як мукоадгезивного компонента хітозану та натрій альгінату з ІЛ-1Ra, викликатиме несумісність, ймовірно пов'язану особливостями структури молекули АФІ.

В результаті обрано набір інгредієнтів (мукоадгезивні компоненти, зволожувачі, енхансер адсорбції) для подальших експериментальних досліджень назального засобу церебропротективної дії.

Враховуючи літературні дані щодо практичного застосування ІЛ-1Ra, було обрано його концентрацію в модельних формах – 0,5%. Експериментальні дослідження проведено за планом двохфакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку Cuprophan, Type 150 pm, $11 \pm 0,5$ мкм завтовшки у вертикальних чарунках дифузії Franz Cells (PermeGear, Inc., США). У кожній чарунці експерименту по 3 повтори. Фактори, що досліджувались: фактор А (вид полімеру) – А1 – хітозан 3%, А2 – натрій карбоксиметилцелюлоза 0,3%, А3 – натрій гіалуронат 0,7%, А4 – натрій альгінат 0,5%; фактор В (вид спирту): В1 – без спирту, В2 – сорбіт, В3 – гліцерин, В4 – D-пантенол. Вивільнення ІЛ-1Ra досліджено методом рівноважного діалізу, як діалізне середовище використано воду очищену. Концентрацію ІЛ-1Ra після 30 хв визначено спектрофотометрично, температура проведення дослідження $37 \pm 0,5$ °C. Матриця планування експерименту і отримані значення концентрації ІЛ-1Ra в діалізаті наведені в табл. 8.

Таблиця 8

Матриця планування експерименту та значення концентрації ІЛ-1Ra в діалізаті (мг/мл)

Фактор	В1	В2	В3	Загальна сума
1	2	3	4	5
А1	осад	осад	осад	–
А2	0,012	0,26	0,66	2,98
	0,012	0,26	0,66	
	0,016	0,30	0,80	
А3	0,012	0,008	0,20	0,73
	0,008	0,004	0,20	
	0,008	0,008	0,28	

1	2	3	4	5
A4	осад	осад	осад	–
A5	0,02	0,008	0,08	0,31
	0,02	0,016	0,08	
	0,016	0,008	0,064	
Загальна сума	0,124	0,872	3,024	4,02

Після виготовлення модельних форм експериментальними дослідженнями підтверджено *in silico* прогноз фармацевтичної несумісності в модельних формах з хітозаном та натрій альгінатом. Тому за результатами органолептичного контролю для дисперсійного аналізу було виключено усі композиції на основі розчину хітозану (фактор A1) та натрій альгінату (фактор A4). Результати дисперсійного аналізу представлено у табл. 9.

Таблиця 9

Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних з визначення вивільнення ІЛ-1Ra

Джерело мінливості	Сума квадратів (SS)	Число ступенів свободи (f)	Середній квадрат (MS)	F _{експ.}	F _{табл.}
Фактор А	0,458	2	0,229	22,09	3,60
Фактор В	0,504	2	0,252	24,30	3,60
АВ-взаємодія	0,335	4	0,084	8,09	2,90
Помилка	0,187	18	0,010	–	–
Загальна сума	1,914	26	–	–	–

Виходячи з результатів дисперсійного аналізу $F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$ для факторів А і В, тобто як полімери, так і зволожувачі чинять значущий вплив на вивільнення діючої речовини з експериментальних композицій.

Проведено перевірку розходження середніх значень результатів за допомогою множинного рангового критерію Дункана. В результаті побудовано наступні ряди переваг: натрій карбоксиметилцелюлоза > натрій гіалуронат (гідроксиетилцелюлоза) за фактором А; D-пантенол > сорбіт > гліцерин за фактором В.

Враховуючи вищезазначене, для назальної форми з ІЛ-1Ra, як допоміжні речовини, доцільно використовувати мукоадгезивний полімер – натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, а також спирт-зволожувач D-пантенол.

Мікробіологічними дослідженнями, проведеними на кафедрі мікробіології, вірусології і імунології Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри – доц., к. мед. н. Поліщук Н. М.), під керівництвом доц. кафедри, к. мед. н.

Количевої Н. Л. обґрунтовано введення консерванту – бензалконію хлориду в концентрації 0,02 до складу рідкого назального гелю.

Проведеними дослідженнями із визначення стабільності розробленої рецептури рідкого назального гелю з ІЛ-1Ra, встановлено, що на дванадцятий день зберігання назальної форми в умовах холодильника ($5^{\circ}\text{C}\pm 3$), відбувається поступова зміна рН гелю та його кількісного вмісту рис. 8., табл. 10.

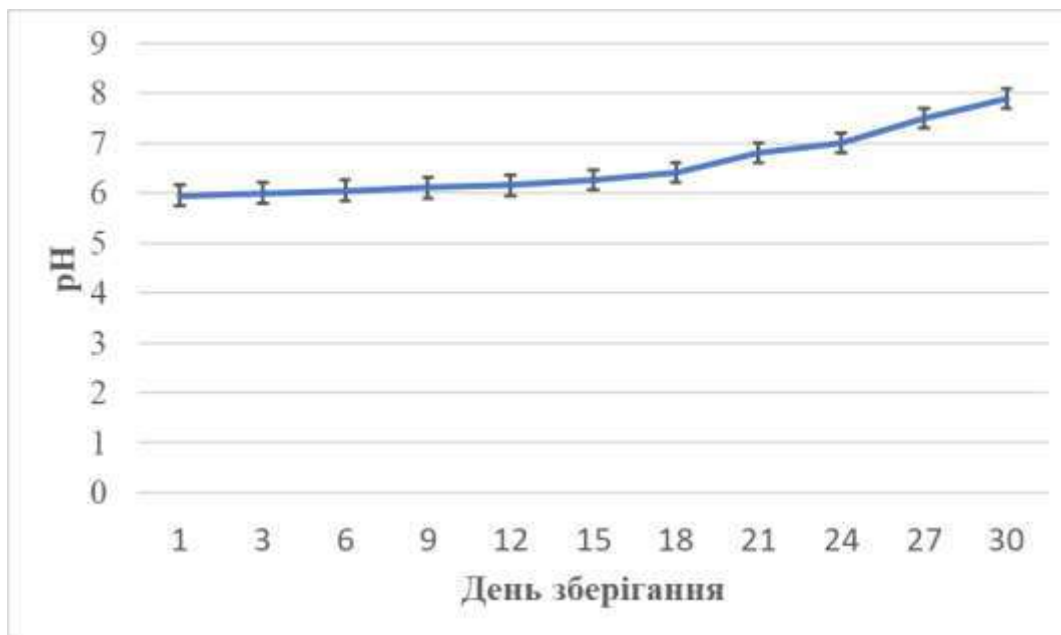


Рис. 8. Динаміка зміни рН назальної композиції з ІЛ-1Ra при зберіганні в холодильнику

Таблиця 10

Результати кількісного вмісту ІЛ-1Ra в назальній композиції при зберіганні в умовах холодильника ($5^{\circ}\text{C}\pm 3$)

День	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
С, %	0,496 $\pm 0,01$	0,493 $\pm 0,01$	0,496 $\pm 0,01$	0,493 $\pm 0,01$	0,486 $\pm 0,01$	0,486 $\pm 0,01$	0,476 $\pm 0,01$	0,476 $\pm 0,01$	0,466 $\pm 0,01$	0,446 $\pm 0,01$	0,446 $\pm 0,01$

Примітка. $x \pm SE$

Для забезпечення тривалого терміну зберігання назального лікарського засобу з ІЛ-1Ra було приготовано дослідні композиції із тим самим вмістом діючих та допоміжних речовин, але із застосуванням як розчинника не води очищеної, а фосфатного буферного розчину з рН, близьким до нормального значення рН назальної порожнини. Також за результатами попередніх досліджень з метою підвищення стабільності препарату було введено до складу композиції трилон Б. Встановлено, що для стабілізації експериментальної композиції доцільно використовувати фосфатний буферний розчин з рН 6.0 за ДФУ 2 вид. (динатрій гідрофосфат, кислота лимонна).

Для експериментального підтвердження результатів *in silico* прогнозування відсутності фармацевтичних несумісностей в складі рідкого назального гелю з ІЛ-1Ra проведено термогравіметричні дослідження. Встановлено, що розроблена назальна форма з ІЛ-1Ra є механічною сумішшю діючої та допоміжних речовин, інгредієнти якої не взаємодіють між собою та можуть поєднуватись в одній лікарській формі. Враховуючи термогравіметричні характеристики інгредієнтів назальної лікарської форми з ІЛ-1Ra, виявлено, що технологічний процес виготовлення доцільно проводити з урахуванням термолабільних сполук. Консервант доцільно вводити при температурі не вище 40°C, а потім при охолодженні до 20°C додавати ІЛ-1Ra.

Проведеними реологічними дослідженнями на модульному компактному реометрі MCR 302 (Anton Paar GmbH), ротаційними тестами в температурному діапазоні 29-37°C встановлено, що у розробленого назального гелю з ІЛ-1Ra наявні тиксотропні властивості. Тобто, можливість відновлення системи після прикладеної напруги, наприклад у промисловому виробництві після технологічних процесів перемішування, гомогенізації та пакування.

Характер реограм плинину та в'язкості назального засобу свідчить про рідку консистенцію препарату з низьким порогом течії (рис. 9-10). Підвищення температури очікувано змінює реологічні характеристики назального гелю з ІЛ-1Ra.

Так, при температурі 29°C початкова в'язкість зразка становила 42,5 mPa·s. Збільшення температури до 33°C призводило до зменшення початкової в'язкості до 36 mPa·s, а вже при 37°C початкова в'язкість становила 32 mPa·s. Враховуючи отримані дані, можливо припустити, що розроблений гель матиме різну в'язкість при зміні температури в назальній порожнині.

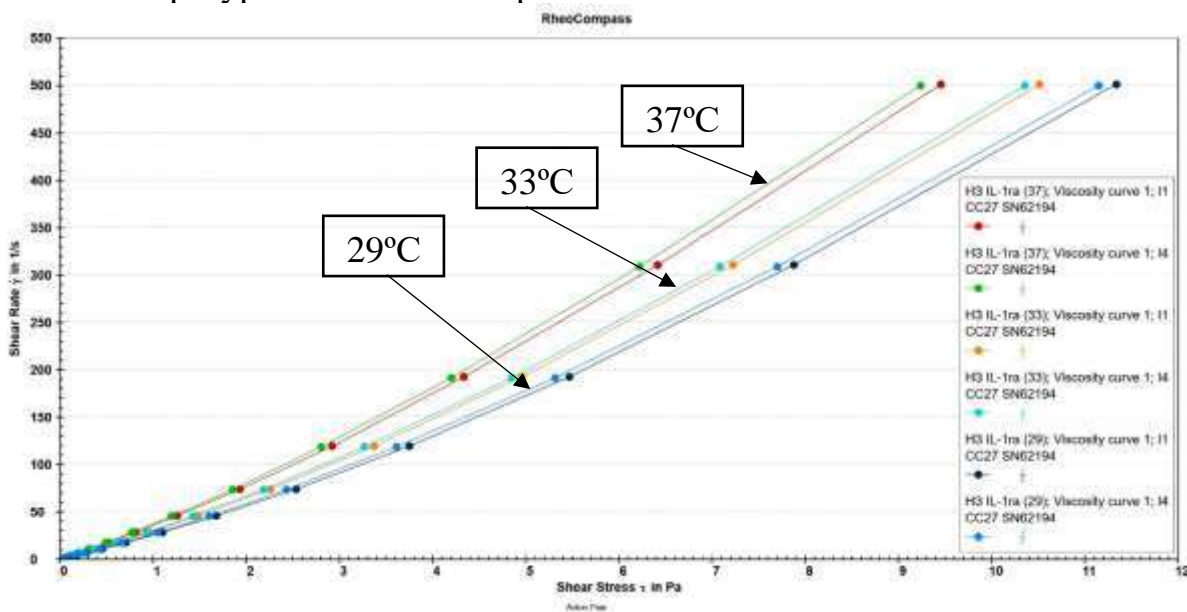


Рис. 9. Реограми плинину назального гелю з ІЛ-1Ra в діапазоні температур 29-37°C

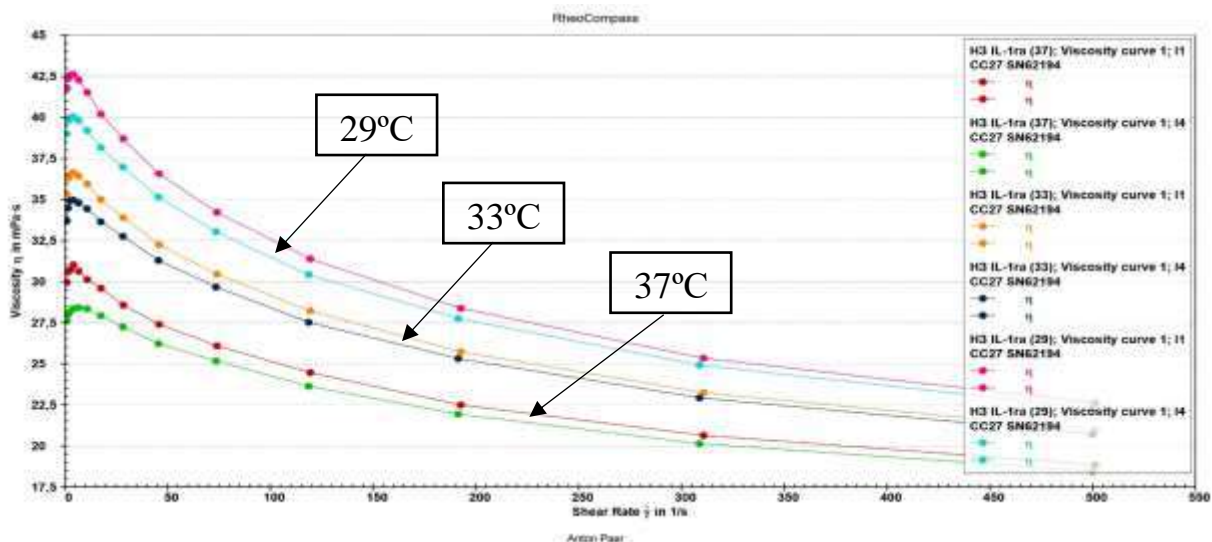


Рис. 10. Реограми в'язкості назального гелю з ІЛ-1Ра в діапазоні температур 29-37°C

Проведені комплексні *in silico*, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні, реологічні та мікробіологічні дослідження дозволили запропонувати раціональну рецептуру рідкого назального гелю з ІЛ-1Ра:

Напівфабрикат-розчин ІЛ-1Ра	10 мл
Натрій КМЦ	0,3
D -пантенол	5,0
Бензалконію хлорид	0,02
Трилон Б	0,012
Твін-80	2,0
Динатрій гідрофосфат	4,52
Кислота лимонна	0,77
Вода очищена	до 100

Технологію розробленого рідкого назального гелю з ІЛ-1Ра викладено в технологічній схемі (рис. 11) виробництва та апробовано в умовах промислового підприємства. Вивчення стабільності розробленого композиційного гелю довело, що основні показники якості інтраназального гелю з ІЛ-1Ра не змінюються протягом 24 місяців зберігання при температурі в умовах холодильника ($5\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 3$) в скляних флаконах (пеніцилінових) 10 мл з гумовим корком.

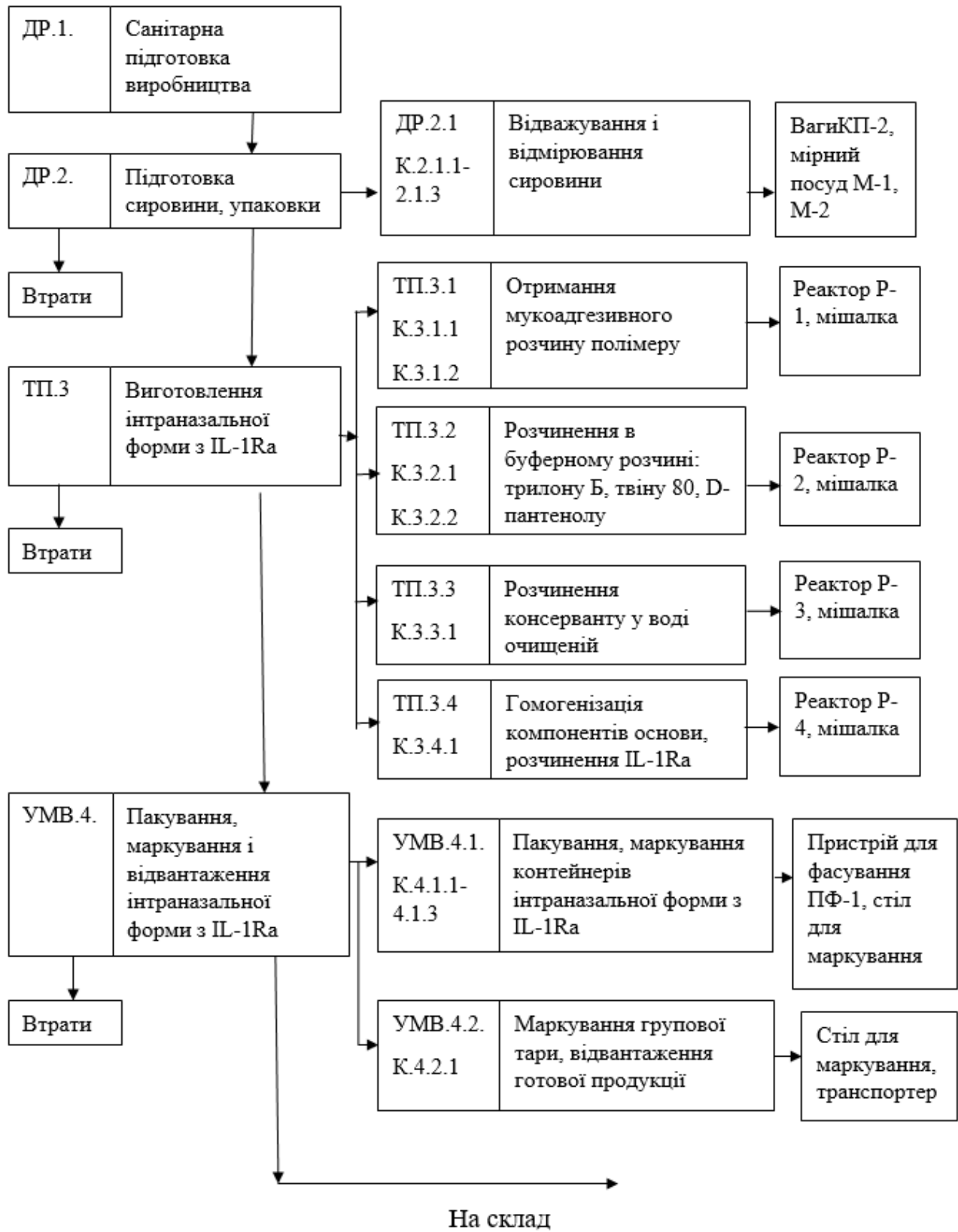


Рис. 11. Блок-схема технологічного процесу виробництва інтраназальної форми з IL-1Ra

Дослідження деяких параметрів безпечності розроблених назальних засобів

Фармако-токсикологічні дослідження проведені на базі НМЛЦ ЗДМУ, атестованому МОЗ України (атестат № 039/14) (зав. д. мед. н., проф. Абрамов А. В.), під керівництвом д. б. н., проф. Беленічева І. Ф., зав. кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології ЗДМУ.

В дослідженнях використали 600 білих безпородних щурів обох статей масою 95-110 і 170-190 г, 10 мурчаків обох статей масою 480-520 г, отриманих з розплідника ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», згідно з рекомендаціями ДФЦ МОЗ України та іншими рекомендаціями. При догляді за тваринами, харчуванні та проведенні експериментів керувались базисними нормативними документами: рекомендаціями комітету з біоетики МОЗ України з експериментальної роботи та використання тварин, рекомендаціями ВООЗ, рекомендаціями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей. Дотримання етичних норм підтверджено комісією з питань біоетики ЗДМУ.

Проведеними токсикологічними дослідженнями виявлено, що розроблені за допомогою нової інформаційної технології інтраназальні форми з етиловим естером *n*-фенілацетил-*l*-пролілгліцину та IL-1Ra при однократному інтраназальному введенні в максимально допустимому об'ємі не призводять до загибелі тварин і відносяться до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини). Встановлено, що нові досліджувані лікарські форми з етиловим естером *N*-фенілацетил-*l*-пролілгліцину та IL-1Ra не викликають місцевоподразнювальної і алергізуючої дії. Зазначені результати корелюють з результатами аналогічних досліджень субстанції та інших лікарських форм ноопепта та IL-1Ra. Дослідження хронічної токсичності нових розроблених гелів з IL-1Ra та ноопептом (інтраназально щодня, протягом 90 днів) показало, що в максимально допустимій дозі (0,4 мл) зазначені лікарські форми продемонстрували високий профіль безпечності. Так, створені гелі не здійснювали негативного впливу на інтегральні показники експериментальних тварин (маса тіла, температура, рухова та дослідницька активність, тривожність); серцево-судинну систему експериментальних тварин; показники периферичної крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів, вміст гемоглобіну, резистентність еритроцитів); показники видільної функції нирок експериментальних тварин. Розроблені назальні форми не викликали: негативних змін функції печінки; токсичних змін гістоструктури внутрішніх органів (мозок, печінка, легені, шлунок, селезінка, наднирники, сім'яники) у експериментальних тварин.

Результати експериментальних токсикологічних досліджень розроблених за допомогою нової інформаційної технології лікарських форм – гелів для назального застосування етилового естеру *N*-фенілацетил-*l*-пролілгліцину та IL-1Ra,

демонструють їх безпечність та нешкідливість, що є підставою для проведення першої фази клінічних випробувань.

Вивчення специфічної (церебропротективної) активності розроблених назальних гелів

Розроблений за допомогою нової інформаційної технології інтраназальний гель з ноопептом проявляє церебропротективну дію на моделі розсіяного склерозу.

Так, застосування гелю з ноопептом (10 мг/кг) разом з метилпреднізолоном щурам з ЕАЕ приводило до зниження тривожності, підсилювало медикаментозний сон, активувало орієнтовно-дослідницьку активність, зменшувало ступінь неврологічних порушень і покращувало пам'ять експериментальних тварин. За силою дії гель з ноопептом достовірно перевершував цитиколін. Введення гелю з ноопептом разом з метилпреднізолоном щурам з ЕАЕ спонукало до підвищення щільності нейронів на 19%, збільшення в них концентрації РНК на 21% і частки апоптичних нейронів на 44,6%, а також підвищувало HSP₇₀ на 50% і 64% відповідно в мітохондріях і цитозолі нейронів головного мозку (рис. 12).

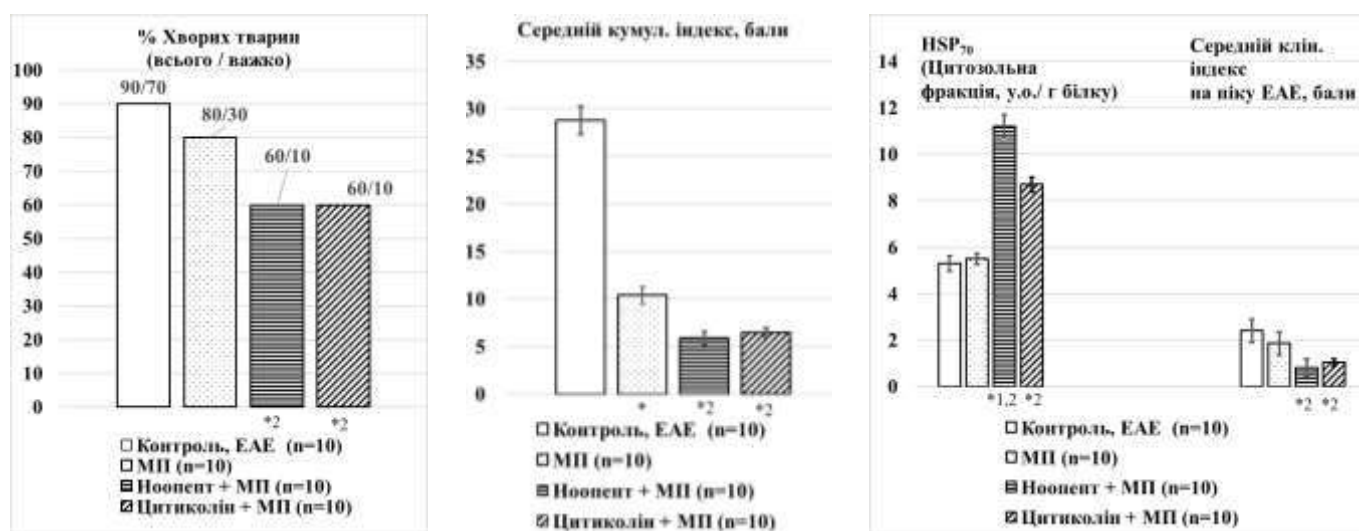


Рис. 12. Вплив препаратів на неврологічний статус і рівень HSP₇₀ у тканинах головного мозку тварин з ЕАЕ (* $p \leq 0,05$ відносно групи контролю; 1 - $p \leq 0,05$ відносно групи цитиколіну; 2 - $p \leq 0,05$ відносно групи метилпреднізолону)

Інтраназальний гель з ноопептом (10 мг/кг) щурам після загальної анестезії достовірно зменшував кетамін-індуковані когнітивно-мнестичні порушення: зниження тривожності, страху, збудливості, зменшення помилок робочої (в 6,5 раз) та референтної (в 3 рази) пам'яті (рис. 13).



Рис. 13. Показники когнітивно-мнестичних функцій ЦНС щурів після кетамінової анестезії при введенні дослідних препаратів (n=10), (* $p \leq 0,05$ відносно групи контролю; 1 - $p \leq 0,05$ відносно групи цитиколіну; 2- $p \leq 0,05$ відносно групи метилпреднізолону)

За цими показниками гель з ноопептом достовірно перевершував, як Цереброкурин, так і Пірацетам.

Розроблений за допомогою нової інформаційної технології інтраназальний гель з ІЛ-Ра (РАІЛ) проявляв значні церебропротективні властивості на моделях гострої і хронічної церебральної ішемії.

Введення інтраназально гелю РАІЛ (1 мг/кг) щурам з двосторонньою перев'язкою загальних сонних артерій протягом 18 діб (хронічна церебральна ішемія) нормалізувало функціонування тіол-дисульфідної системи головного мозку – підвищувало на 100% рівень глутатіону відновленого, активність ГР на 96,1%, ГПР на 68,1%, а GST на 137,7% на фоні зниження рівня нітротирозину в цитозольних фракціях головного мозку.

При курсовому введенні гелю РАІЛ концентрація білка HSP₇₀ в цитоплазмі гомогенату головного мозку тварин підвищувалася на 98,4%, а в мітохондріях на 142,8% у порівнянні з показниками контролю (рис. 14).

Інтраназальне введення гелю РАІЛ (1 мг/кг) щурам з двосторонньою перев'язкою загальних сонних артерій протягом 18 діб приводило до зниження важкої неврологічної симптоматики (на 20% до 4 діб і на 30% до 18 діб), зниження летальності на 30% і зменшення когнітивно-мнестичних порушень на 18 добу.

Інтраназальне застосування гелю РАІЛ (1 мг/кг) щурам з двосторонньою перев'язкою загальних сонних артерій протягом 4 діб (гостра церебральна ішемія) приводило до нормалізації нітроксергічної системи головного мозку – зниження в цитоплазмі і мітохондріях головного мозку активності NOS нітритів, нітротирозину. РАІЛ приводив до зниження експресії iNOS в цитоплазмі і мітохондріях головного мозку на 47,7% і на 52,9% відповідно та експресії mPNC, iNOS в CA1 зоні гіпокампу на 94,3% в порівнянні з групою контролю.

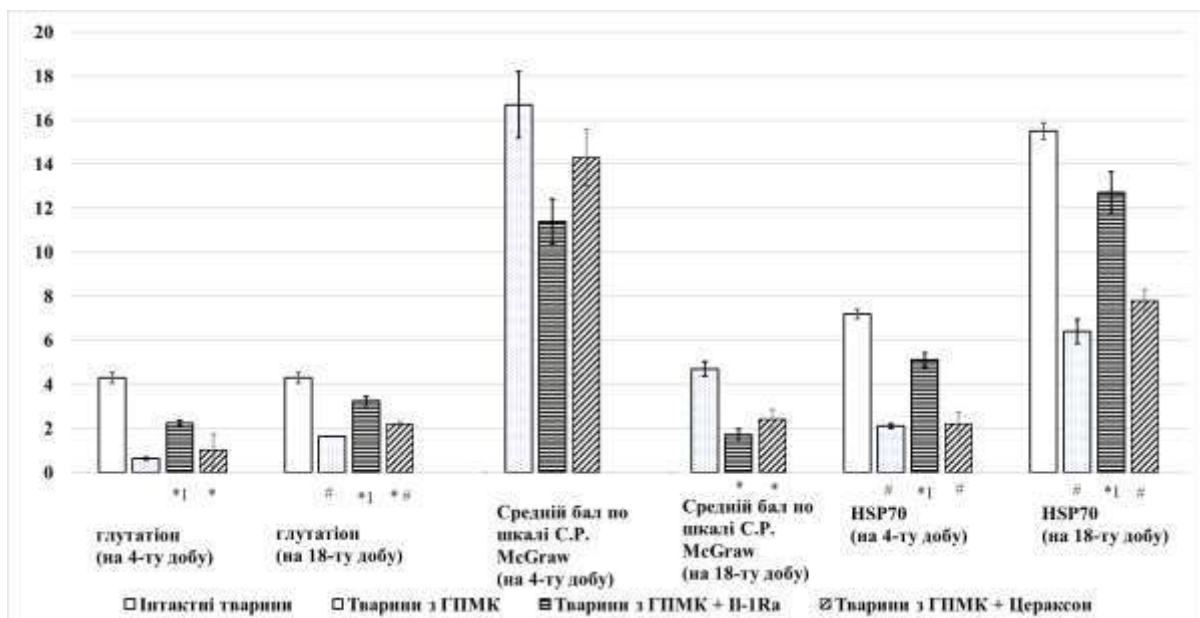


Рис. 14. Вплив IL-1Ra і цитиколіну на неврологічні порушення по McGraw, молекулярно-біохімічні маркери нейропротекції: глутатіон, нітритрозин, HSP₇₀ в головному мозку тварин з ХЦІ на 4 та 18-ту добу експерименту (# – $p < 0,05$ відносно групи інтактних тварин; * – $p < 0,05$ відносно групи контролю; ¹ – $p < 0,05$ відносно групи цитиколіну)

Введення інтраназального гелю РАІЛ (1 мг/кг) щурам з двосторонньою перев'язкою загальних сонних артерій протягом 4 діб (гостра церебральна ішемія) приводило до нормалізації тіол-дисульфідної системи головного мозку – підвищення рівня відновлених тіольних на 216% і зниження окиснених форм на 68%, підвищення в 2,6 разів відновленого глутатіону в цитоплазмі головного мозку тварин з ГПМК, активності ГР, ГПР, та GST, на фоні зниження рівня гомоцистеїну і нітритрозиу в цитоплазмі головного мозку тварин з ГПМК.

При курсовому застосуванні гелю РАІЛ підвищувалася концентрація білку HSP₇₀ в цитоплазмі і мітохондріях гомогенату головного мозку тварин на 4-у добу ГПМК.

Введення інтраназально гелю РАІЛ щурам з двосторонньою перев'язкою загальних сонних артерій протягом 4 діб покращувало енергетичний обмін головного мозку – підвищувало рівень АТФ на 60%, малату на 32% на фоні зниження лактату на 42% і нормалізації функції мітохондрій (зниження швидкості відкриття пори на 70% і підвищення потенціалу мембрани на 138%).

РАІЛ гель за ступенем впливу на показники церебропротективної активності достовірно перевершував референс-препарат Цитиколін.

Застосування інтраназального гелю РАІЛ (1 мг/кг) щурам після загальної анестезії достовірно зменшувало кетамін-індукований нейроапоптоз – знижувало експресію c-fos і підвищувало концентрацію антиапоптичного білку bcl-2 (рис. 15).

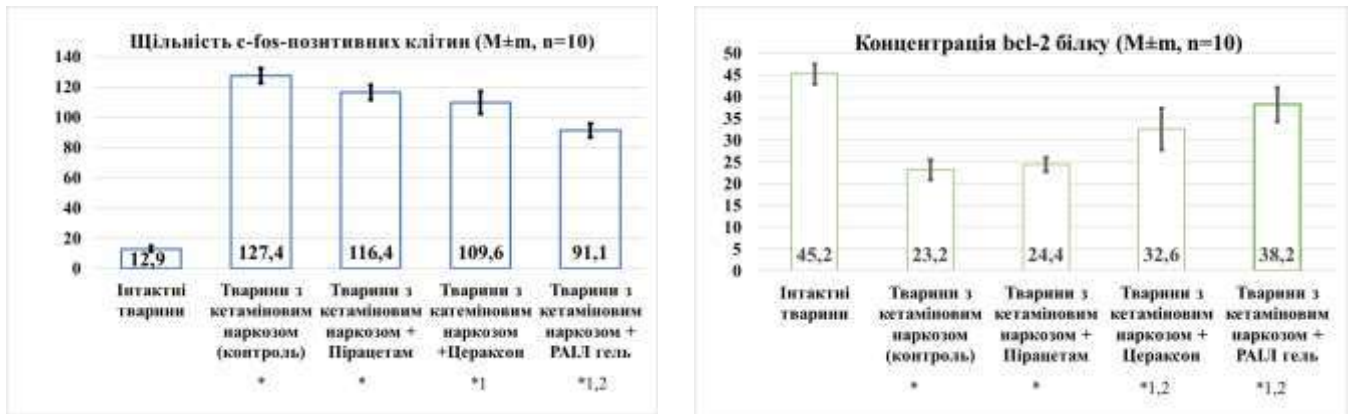


Рис. 15. Вплив Пірацетаму, Цераксону та ІЛ-1Ra-гелю на щільність c-fos-позитивних клітин та bcl-2 білку у головному мозку щурів з кетаміновим наркозом ($M \pm m$, $n=10$), (* – $p < 0,05$ відносно групи інтактних тварин; 1 – $p < 0,05$ відносно групи контролю, 2 – $p < 0,05$ відносно групи пірацетаму)

Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням для подачі в ДЕЦ МОЗ України документів з метою отримання дозволу для 1 фази клінічних випробувань нових лікарських форм – інтраназальних гелів з ноопептом і РАІІ.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі, яка присвячена вирішенню актуальної проблеми фармації – розробці інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії, уперше запропоновано теоретичну концепцію комплексного методологічного підходу на базі якої, з використанням інформаційної технології, створені рідкі гелі з активними фармацевтичними інгредієнтами пептидної природи – етиловим естером N-фенілацетил-І-пролілгліцину (Ноопепт) та ІЛ-1Ra (РАІІ) і, в результаті доклінічних досліджень, показано їх високу специфічну (ноотропну, протиішемічну, нейропротективну) активність та безпечність, обґрунтовано застосування їх в терапії захворювань мозку дегенеративного та судинного генезу.

1. В результаті патентно-літературного аналізу окреслено актуальність проблеми лікування захворювань головного мозку судинного та дегенеративного походження, а проведеними маркетинговими дослідженнями назальних та ноотропних засобів охарактеризовано перспективність розширення асортименту назальних лікарських форм системної дії з церебропротективними властивостями. Аналізом конкурентоспроможності встановлено, що найбільша конкуренція спостерігається у назальних засобів місцевого застосування, та практично відсутня конкуренція у назальних препаратів системної дії. Розраховані коефіцієнти доступності по групах лікарських засобів N06BX свідчать про низьку доступність препаратів та окреслюють необхідність створення нових вітчизняних лікарських засобів.

2. Уперше розроблено теоретичні основи для нової інформаційної технології, а саме комплексну методологію підходу створення інтраназальних рідких гелів з покращеними церебропротективними властивостями та високим рівнем безпечності при системному застосуванні. Уперше створено нову інформаційну технологію для *in silico* обґрунтування раціональних складів інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії та спроектовано експертну систему «ExpSys Nasalia», застосування яких дозволило спрогнозувати склад розроблених назальних рідких гелів та встановити фактори, які впливають на нейродоступність.

3. Уперше, в результаті комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень, теоретично, за допомогою створеної нової інформаційної технології, та експериментально, опрацьована розробка назального препарату церебропротективної дії на прикладі низькомолекулярного пептиду - активного фармацевтичного інгредієнту етилового естеру N-фенілацетил-1-пролілгліцину:

- встановлено, що вид мукоадгезивних полімерів гідрофільних основ, та спирти для зволоження, значимо впливають на вивільнення N-фенілацетил-1-пролілгліцину з гелевих назальних форм. Оптимальне вивільнення забезпечували натрієва сіль карбоксиметилцелюлози з додаванням гліцерину;

- визначено, що додавання енхансеру адсорбції – твіну-80, в концентрації 1%, чинить значимий вплив на вивільнення N-фенілацетил-1-пролілгліцину з назальної лікарської форми;

- теоретичними *in silico*, та експериментальними термогравіметричними дослідженнями встановлено, що розроблена назальна форма з N-фенілацетил-1-пролілгліцином є механічною сумішшю діючої та допоміжних речовин, інгредієнти якої не взаємодіють між собою та можуть поєднуватись в одній лікарській формі. Враховуючи термогравіметричні характеристики інгредієнтів назальної лікарської форми з N-фенілацетил-1-пролілгліцином, виявлено, що технологічний процес виготовлення доцільно проводити з урахуванням термолабільних сполук, а саме консервант доцільно вводити при температурі не вище 40 °С;

- експериментальними дослідженнями встановлено, що прогнозований термін зберігання розробленої лікарської форми становить 6 місяців при температурі 8-15°С;

- технологію та рецептуру опрацьованого інтраназального засобу з етиловим естером N-фенілацетил-1-пролілгліцину викладено в інформаційному листі Укрмедпатентінформ МОЗ України з проблеми «Фармація» «Виготовлення інтраназального гелю з діючою речовиною етиловий ефір N-фенілацетил-1-пролілгліцину в умовах аптеки» та апробовано в умовах екстемпорального виробництва низки аптечних закладів.

4. Уперше, за результатами комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень теоретично, за допомогою створеної нової інформаційної технології, та експериментально, опрацьовано

розробку назального препарату церебропротективної дії на прикладі високомолекулярного пептиду – IL-1Ra:

- в результаті досліджень виявлено, що оптимальне вивільнення IL-1Ra з назальних композицій забезпечують допоміжні речовини – гідрофільний мукоадгезивний компонент – натрій карбоксиметилцелюлоза з додаванням спирту-зволожувача – D-пантенолу. З метою стабілізації інтраназального рідкого гелю до складу рецептури доцільно додавати фосфатний буферний розчин 6.0 та трилон Б;

- враховуючи результати *in silico* прогнозування проникності IL-1Ra через гематоенцефалічний бар'єр, до складу рецептури доцільно додати збільшену кількість енхансеру назальної адсорбції твіну-80 з метою покращення біофармацевтичних властивостей. Отримані експериментальні результати показників кінетики свідчать, що вивільнення IL-1Ra з назальної форми підпорядковується рівнянню першого порядку;

- теоретичними *in silico* та експериментальними термогравіметричними дослідженнями встановлено, що розроблена назальна форма з IL-1Ra є механічною сумішню діючої та допоміжних речовин, інгредієнти якої не взаємодіють між собою та можуть поєднуватись в одній лікарській формі. Враховуючи термогравіметричні характеристики інгредієнтів назальної лікарської форми з IL-1Ra, виявлено, що технологічний процес виготовлення доцільно проводити з урахуванням термолабільних сполук, а саме консервант доцільно вводити при температурі не вище 40°C, а потім при охолодженні до 20°C додати IL-1Ra;

- експериментальними дослідженнями встановлено, що прогнозований термін зберігання рідкого гелю з IL-1Ra при температурі 2-8°C становить 24 місяці;

- технологію розробленого рідкого назального гелю з IL-1Ra враховано в технологічних схемах виготовлення та апробовано в умовах промислового виробництва ТОВ «Мобіль Медікал» (м. Київ). Опрацьовані контрольні точки технологічного процесу дозволяють виготовляти лікарський засіб з прогнозованою якістю відповідно до рекомендацій ICHQ8.

5. Уперше, враховуючи характер природи рідких назальних мукоадгезивних гелів, розроблено конструкторську документацію на назальну одноразову насадку за допомогою засобу автоматизованого проектування, яка містить креслення складових частин виробу, а також інших даних необхідних для його виготовлення та контролю. За результатами досліджень отримано лабораторний зразок спроектованої назальної одноразової насадки на принтері тривимірного друку, що дозволило підтвердити можливість збирання деталей назальної насадки, зовнішню герметичність пристрою, герметичність конусного з'єднання при введенні дослідних назальних гелів з одноразових шприців типу Луер. На отриману назальну насадку для одноразового застосування розроблена нормативно-технічна документація у вигляді технічних умов з метою виготовлення готового виробу в умовах промислового виробництва.

6. Проведеними токсикологічними дослідженнями встановлено, що розроблені за допомогою нової інформаційної технології інтраназальні форми з

етиловим естером N-фенілацетіл-1-пролілгліцину (Ноопепт) та IL-1Ra (РАІЛ), при інтраназальному введенні в максимально допустимому обсязі, відносяться до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини) і не проявляють місцево-подразнюючої і алергізуючої дії.

7. Вивчення загальнотоксичної дії розроблених рідких гелів з IL-1Ra і ноопептом (інтраназально протягом 90-діб, в максимально допустимому обсязі, 0,4 мл) показало, що зазначені лікарські форми не мають негативного впливу на інтегральні показники експериментальних тварин (маса тіла, температура, рухова і дослідницька активність, тривожність), на серцево-судинну систему, на показники периферичної крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів, вміст гемоглобіну, резистентність еритроцитів), на показники функції нирок і печінки і не викликають токсичних змін гістоструктури внутрішніх органів (мозок, печінка, легені, шлунок, селезінка, наднирники, сім'яники) експериментальних тварин.

8. Уведення розробленого гелю з ноопептом (10 мг/кг), разом з метилпреднізолоном, щурам з експериментальним алергічним енцефамієлітом, приводило до зниження тривожності, підсилювало медикаментозний сон, активізувало орієнтовно-дослідницьку активність, зменшувало ступінь неврологічних порушень і покращувало пам'ять експериментальних тварин, а також призводило до підвищення щільності нейронів на 19%, збільшення в них концентрації РНК на 21% і зниження частки апоптичних нейронів на 44,6%, а також підвищення HSP₇₀ на 50% і 64% відповідно в мітохондріях та цитозолі нейронів головного мозку. Розробленийгель з ноопептом в дозі (10 мг/кг) у щурів, після загальної анестезії, достовірно зменшував кетамін-індуковані когнітивно-мнестичні порушення – зниження тривожності, страху та збудливості і зменшення помилок робочої (в 6,5 раз) і референтної (в 3 рази) пам'яті на фоні зменшення явищ кетамін-індукованого нейроапоптозу – знижував експресію c-fos і підвищував концентрацію антиапоптичного білку bcl-2.

9. Курсове інтраназальне введення гелю РАІЛ (1 мг/кг) щурам після двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій, призводило до нормалізації тіол-дисульфідної системи головного мозку – підвищення на 100% рівня глутатіону відновленого, активності ГР на 96,1%, ГПР на 68,1%, а GST на 137,7% на фоні зниження рівня нітротирозину в цитозольних фракціях головного мозку і підвищення концентрації HSP₇₀ в цитоплазмі і мітохондріях головного мозку на 98,4% і на 142,8% відповідно в порівнянні з показниками контролю на 18 добу експерименту.

10. Гель РАІЛ знижував важку неврологічну симптоматику (на 20% на 4 добу та на 30% на 18 добу), летальність на 30% і зменшував когнітивно-мнестичні порушення у експериментальних тварин на 18 добу після оклюзії сонних артерій. Застосування РАІЛ призводило до нормалізації нітроксидергічної системи головного мозку – зниження активності NOS нітритів, нітротирозину, а також до зниження

експресії iNOS в цитоплазмі і мітохондріях головного мозку на 47,7% і на 52,9% відповідно і експресії мРНК iNOS в CA1 гіпокампі на 94,3% в порівнянні з групою контролю на 4-у добу після оклюзії сонних артерій.

11. Введення інтраназально гелю РАІЛ щурам з двосторонньою перьяв'язкою загальних сонних артерій на 4-у добу експерименту призводило до нормалізації тіол-дисульфідної системи головного мозку – підвищення рівня відновлених тіольних на 216% і зниження окислених форм на 68%, підвищення в 2,6 разів відновленого глутатіону і HSP₇₀, активності ГР, ГПР, та GST на фоні зниження рівня гомоцистеїну і нітротирозину в цитоплазмі; до покращення енергетичного обміну головного мозку – підвищення рівня АТФ на 60%, малату на 32% на фоні зниження лактату на 42% і нормалізації функції мітохондрій (зниження швидкості відкриття пори на 70 % і підвищення потенціалу мембрани на 138%).

12. Результати експериментальних фармако-токсикологічних досліджень, розроблених за допомогою нової інформаційної технології лікарських форм – гелів для інтраназального застосування етилового естеру N-фенілацетил-1-пролілгліцину та IL-1Ra, підтверджують їх високу церебропротективну активність та перевагу над референс-препаратами – Цереброкурин, Цитиколін і Пірацетам; а також безпеку і нешкідливість, що є обґрунтуванням для першої фази клінічних випробувань.

СПИСОК ОПУБЛІКОВИНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бурлака Б. С. Використання сучасного програмного забезпечення в систематизації літературних даних по інтраназальним лікарським засобам. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С. 29-31.

2. Бурлака Б. С. Перспективи створення нового інтраназального лікарського засобу на основі природної сировини для комплексної терапії алергічних ринітів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 1. С. 35-37.

3. Бурлака Б. С., Червоненко Н. М., Беленічев І. Ф. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку інтраназальних лікарських засобів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3. С. 87-90. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, аналіз отриманих даних, узагальнення результатів, оформлення статті).

4. Бурлака Б. С., Беленічев І. Ф., Гладишев В. В. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12. № 3 (31). С. 304-308. (Особистий внесок: участь у постановці завдань дослідження, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних, написання статті).

5. Бурлака Б. С., Беленічев І. Ф., Гладишев В. В. Термогравіметричні дослідження інтраназальної форми ноопепту. *Фармацевтичний журнал*. 2019. Т. 74.

№ 6. С. 54-61. (Особистий внесок: участь у постановці завдань дослідження, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних, написання статті).

6. Розробка методики спектрофотометричного визначення рекомбінантного рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 людини в напівфабрикаті-розчині / К. П. Мєведєва, Б. С. Бурлака, В. В. Бугайова, С. О. Васюк, І. Ф. Беленічев, Е. В. Супрун. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 4. С. 29-36. (Особистий внесок: участь у постановці завдань та експериментальних дослідженнях, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

7. Бурлака Б. С., Беленічев І. Ф., Гладишев В. В. Дослідження впливу поверхнево-активних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13. № 1 (32). С. 105-108. (Особистий внесок: участь у постановці завдань дослідження, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних, написання статті).

8. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β (IL-1ra) / Б. С. Бурлака, І. Ф. Беленічев, В. В. Гладишев, Е. В. Супрун, Г. П. Лисянська. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13. № 2 (33). С. 254-259. (Особистий внесок: участь у постановці завдань дослідження, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних, написання статті).

9. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку психостимулюючих та ноотропних засобів групи N06BX / Б. С. Бурлака, І. Ф. Беленічев, Н. М. Сінча, К. А. Сінча, Ал Зедан Фаді. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 3. С. 68-74. (Особистий внесок: участь у постановці завдань та експериментальних дослідженнях, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

10. Цінові характеристики вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів групи N06BX / Б. С. Бурлака, І. Ф. Беленічев, Н. М. Сінча, К. А. Сінча, Ал Зедан Фаді. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 4. С. 66-73. (Особистий внесок: участь у постановці завдань та експериментальних дослідженнях, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

11. Бурлака Б. С. Оптимізація складу назального лікарського засобу з антагоністом інтерлейкіну-1 β . *Фармацевтичний журнал*. 2021. № 1. С. 43-49.

12. Бурлака Б. С. Термогравіметричні дослідження назального засобу з антагоністом інтерлейкіну-1 β (IL-1ra). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. № 1. С. 56-63.

13. Дослідження впливу полісорбату-80 на біофармацевтичні та реологічні властивості назальної лікарської форми з антагоністом інтерлейкіну-1 β (IL-1Ra) / Б. С. Бурлака., І. Ф. Беленічев, Ал Зедан Фаді, Е. В. Супрун. *Фармакологія та лікарська*

токсикологія. 2021. № 1 (15). С. 49-54. (Особистий внесок: участь у постановці завдань, проведення літературного пошуку та експериментальних досліджень, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

14. Burlaka B. S., Bielenichev I. F. A study on toxicity, local irritative effect of and allergic response to a novel intranasal medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester. *Запорожський медичний журнал*. 2021. № 1. С. 126-131. (Особистий внесок: участь у постановці завдань та експериментальних дослідженнях, концепція та дизайн дослідження, приготування тест-зразків, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

15. Antypenko L., Burlaka B., Belenichev I. Noopept: Development and validation of UV-VIS Spectrophotometric method for the quantification of (s)-N-phenylacetyl-L-propylglycine ethyl ester in bulk drugs substance. *Pharmakeftiki*. 2016. Vol. 28 (4):161. P. 161-169. (Особистий внесок: участь у постановці завдань дослідження, проведення літературного пошуку, приготування тест-зразків, концепція та дизайн дослідження, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

16. Management of amnestic and behavioral disorders after ketamine anesthesia / I. Belenichev, B. Burlaka, A. Puzyrenko, O. Ryzhenko, M. Kurochkin, J. Yusuf. *Georgian medical news*. 2019. № 10 (294). P. 141-145. (Особистий внесок: участь у постановці завдань дослідження, приготування тест-зразків, концепція та дизайн дослідження, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

17. Neuroprotective properties of n-phenylacetyl-l-prolylglycine ethyl ester nasal gel in an experimental model of multiple sclerosis equivalent / B.S. Burlaka, I. F. Belenichev, O. O. Nefedov, O. G. Aliyeva, N. V. Bukhtiyarova. *Медичні перспективи*. 2020. № 4. С. 31-38. (Особистий внесок: участь у постановці завдань та експериментальних дослідженнях, концепція та дизайн дослідження, приготування тест-зразків, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

18. Burlaka B. S., Belenichev I. F. A study on acute toxicity, local irritative effect of and allergic response to a novel intranasal medication containing the interleukin-1 β receptor antagonist (il-1ra). *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific Journal)*. 2020. Vol. 4 (1). P. 20-23. (Особистий внесок: участь у постановці завдань та експериментальних дослідженнях, концепція та дизайн дослідження, приготування тест-зразків, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

19. The concentration of hsp70 in the cytosol and mitochondria of the brain in animals with experimental autoimmune encephalo-myelitis and after the time course of intranasally administered n-phenylacetyl-l-prolylglycine ethyl ester (noopept) / B. Burlaka, I. Belenichev, I. Samura, N. Bukhtiyarova. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific Journal)*. 2020. Vol. 4 (2). P. 34-38. (Особистий внесок:

участь у постановці завдань та експериментальних дослідженнях, концепція та дизайн дослідження, приготування тест-зразків, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

20. Morpho-functional parameters of neurons in the sensorimotor cortex and neuroapoptosis under conditions of an induced experimental allergic encephalomyelitis in rats and a course of intranasal gel administration containing n-phenylacetyl-l-prolylglycine (Noopept) / Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Nosach S. G., Nefedov A. A. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11 (1). P. 191-201. (Особистий внесок: участь у постановці завдань та експериментальних дослідженнях, концепція та дизайн дослідження, приготування тест-зразків, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

21. Pharmacological Correction of Thiol-Disulphide Imbalance in the Rat Brain By Intranasal form of II-1b Antagonist in a Model of Chronic Cerebral Ischemia / I. F. Belenichev, B. S. Burlaka, N. V. Bukhtiyarova, E. G. Aliyeva, E. V. Suprun, A. M. Ishchenko, A. S. Simbirtsev. *Neurochemical Journal*. 2021. Vol. 15. №. 1. P. 30-36. (Особистий внесок: участь у постановці завдань та експериментальних дослідженнях, концепція та дизайн дослідження, приготування тест-зразків, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

22. Цитокінова терапія в комплексному лікуванні цереброваскулярних захворювань: стан, перспективи досліджень / Е. В. Супрун, І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев, Н. О. Горчакова, А. С. Свінцицький, М. І. Загородній, Б. С. Бурлака. *Раціональна фармакотерапія*. 2017. № 1 (42). С.19-30. (Особистий внесок: участь у постановці завдань дослідження, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

23. Спосіб фармакологічної корекції порушень когнітивних функцій центральної нервової системи і психоемоційної сфери після кетамінової анестезії в експерименті : пат. 126979 України, МПК 2018.01 А61К9//00 А61К 31//00. Беленічев І. Ф., Курочкін М. Ю., Риженко О. І., Бурлака Б. С., Бухтіярова Н. В. № 126979 ; заявл. 19.02.18, опубл. 10.07.18, Бюл. № 13. 4 с. (Особистий внесок: розробка складу і технології назального гелю, підготовка формули й опису до патенту).

24. Назальний лікарський засіб ноотропної дії : пат. 141924 України, МПК: А61К 9/00, А61К 31/00. Бурлака Б. С., Беленічев І. Ф. № 141924 ; заявл. 10.02.20, опубл. 27.04.20, Бюл. № 8. 4 с. (Особистий внесок: розробка складу і технології назального гелю, підготовка формули й опису до патенту).

25. Бурлака Б. С. Перспективи розробки інтраназальних лікарських форм нейропротективної дії. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014* : збірник тез всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 15-16 трав. 2014 р. Запоріжжя, 2014. С. 164.

26. Бурлака Б. С., Беленічев І. Ф., Гладишев В. В. Створення інтраназального лікарського засобу церебропротективної дії з похідним гліцин. *V Національний з'їзд*

фармакологів України : тези доповідей, 18-20 жовтня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 12. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

27. Antypenko L. M., Burlaka B. S., Belenichev I. F. Noopept: development and validation of uv-spectrophotometric. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 берез. 2017 р. Х. : НфаУ, 2017. Т. 2. С. 6. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

28. Беленичев И. Ф. Ковальчук Д. А., Бурлака Б. С. Нейропротективные эффекты интраназальной формы антагониста il-1b. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)* : тези доповідей, 18-25 квіт. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 5. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

29. Igor Belenichev, Bogdan Burlaka. Neuroprotective properties of intranasal drug ARIL(IL-1b antagonist) at animals with cognitive deficit, caused by ketamine anesthesia. *5th World Congress & Expo on Pharmaceutics & Drug Delivery Systems Theme : Implementing Major Initiative Studies for the Development of Pharmaceutical Community, 2020. Venue : Lisbon, Portugal, 2020. P. 39.* (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

30. Бурлака Богдан. Опрацювання фармацевтичних факторів до створення алгоритмічного підходу в методології розробки назальних форм системної дії. *XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених the 24th international medical congress of students and young scientists* : матеріали конгресу, 12-14 квіт. 2021 р. Т., 2021. С. 189.

31. Бурлака Б. С., Беленічев І. Ф., Гладішев В. В. Виготовлення інтраназального гелю з діючою речовиною етиловий ефір n-фенілацетил-1-пролілгліцину в умовах аптеки. *Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я*. К. : Укрмедпатентінформ, 2020. Випуск з проблеми «Фармація», № 70. 4 с. (Особистий внесок: узагальнення даних і написання інформаційного листа).

АНОТАЦІЯ

Бурлака Б. С. Теоретичне обґрунтування складу і експериментальні дослідження інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та

судова фармація (226 – Фармація). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної проблеми фармації – розробці інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії, в якій запропонована теоретична концепція комплексного методологічного підходу з використанням інформаційної технології, на базі якої створені рідкі гелі з активними фармацевтичними інгредієнтами пептидної природи – етиловим естером N-фенілацетил-l-пролілгліцину (Ноопепт) та IL-1Ra (РАІЛ), і в результаті доклінічних досліджень, показана їх висока специфічна (ноотропна, протиішемічна, нейропротективна) активність та безпечність, обґрунтовано їх застосування в терапії захворювань мозку дегенеративного та судинного генезу.

Розроблені інтраназальні рідкі гелі ноопепту і РАІЛ за основними показниками церебропротективної дії достовірно перевершували референс-препарати – Цереброкурин, Цитиколін і Пірацетам.

Ключові слова: експертна система, інтраназальні лікарські форми, технологія виготовлення, склад, гель, допоміжні речовини, специфікація.

АННОТАЦІЯ

Бурлака Б. С. Теоретическое обоснование состава и экспериментальные исследования интраназальных лекарственных форм церебропротективного действия. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация (226 – Фармация). – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2021.

Диссертация посвящена решению актуальной проблемы фармации – разработке интраназальных лекарственных форм церебропротективного действия, в которой предложена теоретическая концепция комплексного методологического подхода с использованием информационной технологии, на базе которой созданы жидкие гели с активными фармацевтическими ингредиентами пептидной природы – этиловым эфиром N-фенілацетил-l-пролілгліцину (Ноопепт) и IL-1Ra (РАІЛ), и в результате доклинических исследований, показана их высокая специфическая (ноотропная, противоишемическая, нейропротективная) активность и безопасность, обосновано их применение в терапии заболеваний мозга дегенеративного и сосудистого генеза.

Разработанные интраназальные жидкие гели Ноопепт и РАІЛ по основным показателям церебропротективного действия достоверно превосходили референс-препараты – Цереброкурин, Цитиколін и Пірацетам.

Ключевые слова: экспертная система, интраназальные лекарственные формы, технология изготовления, состав, гель, вспомогательные вещества, спецификация.

ANNOTATION

Burlaka B. S. Theoretical substantiation of the composition and experimental studies of intranasal dosage forms of cerebroprotective action. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of pharmaceutical sciences on a specialty 15.00.01 – technology of medicines, the organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy (226 – Pharmacy). – Zaporizhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia, 2021.

The dissertation is devoted to finding a solution to the urgent problem of pharmacy – development of intranasal dosage forms with cerebroprotective effect. The thesis suggests a theoretical concept of the complex methodological approach with the use of information technology, based on which liquid gels with active pharmaceutical ingredients of peptide nature – N-Phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester (Noopept) and IL-1Ra (RAIL) – have been created. As a result of preclinical studies, their high specific (nootropic, antiischemic, neuroprotective) activity and safety have been shown, as well as their use in the therapy of brain diseases of degenerative and vascular origin has been substantiated.

Theoretical basis for the new information technology has been developed, namely the complex methodological approach to creation of the intranasal liquid gels with active compounds of peptide nature demonstrating improved cerebroprotective properties and a high level of safety for systemic use.

The new information technology for *in silico* substantiation of rational compositions of the intranasal dosage forms with cerebroprotective effect and the expert system «ExpSys Nasalia» have been designed, the application of which allowed to predict the composition of the developed nasal liquid gels and to establish factors influencing neuroavailability. It has been found that at the stage of pharmaceutical development, in order to optimize the formulation of the new nasal drugs and resource conservation of active pharmaceutical ingredients and excipients, it is advisable to use *in silico* prediction of permeability of active substances through the blood-brain barrier and the absence of pharmaceutical incompatibility of ingredients.

According to the research results, design documentation for a disposable nasal nozzle using automated design tool has been developed, which contains drawings of the components of the product, as well as other data necessary for its manufacture and control. To obtain a laboratory sample of the nasal nozzle, a three-dimensional modeling of the parts and their assembling in an automated design system have been performed according to the design documentation.

Based on *in silico* prediction of the composition and complex physicochemical, pharmacotechnological and biopharmaceutical studies, the development of a nasal drug with cerebroprotective effect on the example of low molecular weight peptide – active

pharmaceutical ingredient N-Phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester – has been theoretically and experimentally investigated. It has been found that the type of mucoadhesive polymers of hydrophilic bases, alcohols for moistening, adsorption enhancer significantly affect the release of N-Phenylacetyl-L-prolylglycine from nasal gel forms. Theoretical *in silico* and experimental thermogravimetric studies have shown that the developed nasal form with N-Phenylacetyl-L-prolylglycine is a mechanical mixture of active substance and excipients, the ingredients of which do not interact with each other.

With the help of *in silico* composition prediction and complex physicochemical, pharmacotechnological and biopharmaceutical research, the development of a cerebroprotective nasal dosage form on the example of a high molecular weight peptide – IL-1Ra – has been theoretically and experimentally investigated. As a result of the research, it has been found that the optimal release of IL-1ra from nasal compositions is provided by excipients – hydrophilic mucoadhesive component sodium carboxymethylcellulose with the addition of humectant alcohol D-panthenol. In order to stabilize the intranasal liquid gel, it is advisable to add phosphate buffer solution 6.0 and Trilon B to the formulation. Theoretical *in silico* and experimental thermogravimetric studies have shown that the developed nasal form with IL-1RA is a mechanical mixture of active substance and excipients, the ingredients of which do not interact with each other and can be combined in one dosage form.

Toxicological studies have shown that the intranasal forms containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester (Noopept) and IL-1Ra (RAIL), developed with the help of the new information technology with intranasal administration in maximum allowable volume, belong to class VI according to the classification of substances toxicity by K. K. Sidorov – harmless substances – and do not demonstrate local irritating and allergenic effects.

The results of the experimental pharmaco-toxicological studies of the dosage forms – gels for intranasal administration containing N-Phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester and IL-1Ra – developed with the help of the new information technology have proven their high cerebroprotective effect, safety and harmlessness and are the substantiation for the first phase of clinical trials.

Keywords: expert system, intranasal dosage forms, manufacturing technology, composition, gel, excipients, specification.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт;
БАУ	– безпропелентна аерозольна упаковка;
ВАТ	– Відкрите акціонерне товариство;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГЕБ	– гематоенцефалічний бар'єр;
ГЕЦ	– гідроксиетилцелюлоза;
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу;
ГПР	– глутатіон пероксидаза;
GST	– глутатіон-S-трансфераза;
ГР	– глутатіонредуктаза;
ДЗ	– державний заклад;
ЕАЕ	– експериментальний алергічний енцефаломієліт;
ЛЗ	– лікарський засіб;
КМЦ	– карбоксиметилцелюлоза;
МОЗ України	– Міністерство охорони здоров'я України;
РНК	– рибонуклеїнова кислота;
МП	– метилпреднізолон;
ТР	– технологічний регламент;
ЦНС	– центральна нервова система;
CA1	– зона гіпокампу;
IL-1Ra (РАІЛ)	– рецепторний антагоніст інтерлейкіна-1 β ;
HSP ₇₀	– білок теплового шоку;
NOS	– NO-синтаза.

Підписано до друку 02.08.2021 Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60x90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,88
Наклад – 100 прим. Замовлення № 9228
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26