



## Термогравіметричні дослідження назального засобу з антагоністом інтерлейкіну-1 $\beta$ (IL-1Ra)

Б. С. Бурлака \*

Запорізький державний медичний університет, Україна

Антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1Ra) – активний фармацевтичний інгредієнт, який отримують методом генної трансформації *Escherichia coli*, забезпечує нейропротекторний ефект, як-от гальмування процесів окислювальної модифікації білків, нормалізацію функціональної активності мітохондрій, енергетичного обміну, неврологічного статусу в постішемичному періоді. Впродовж попередніх комплексних фізико-хімічних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень розробили склад нової інтраназальної форми, рецептура включає IL-1Ra, натрій КМЦ, D-пантенол, бензалконію хлорид, трилон Б, твін-80, фосфатний буферний розчин – рН 6.0 (ДФУ 2). Враховуючи особливості технологічного процесу, під час створення нової гелевої лікарської форми необхідну обґрунтувати температурний режим виготовлення основи-носія, введення діючої речовини в основу, а також спрогнозувати можливу хімічну взаємодію окремих компонентів. Тому актуальним є застосування термогравіметричного аналізу в фармацевтичній технології.

**Мета роботи** – здійснити термогравіметричне дослідження нової назальної форми з антагоністом інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1Ra).

**Матеріали та методи.** Як об'єкти термогравіметричних досліджень використовували напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1Ra). Використали допоміжні речовини: натрій карбоксиметилцелюлозу, твін-80, D-пантенол, трилон Б, бензалконію хлорид. Для забезпечення відповідного значення рН застосовували фосфатний буферний розчин (рН 6.0) за рецептурою згідно з ДФУ 2 видання. Крім окремих компонентів готового назального гелю, готували назальний гель без IL-1Ra, а також гель з IL-1Ra. Термографічний аналіз виконали на дериватографі Shimadzu DTG-60 (Японія) з платиново-платинородієвою термодушкою при нагріванні зразків в алюмінієвих тиглях (від 15 °С до 250 °С). Як еталонну субстанцію використовували  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Швидкість нагрівання – 10 °С за хвилину. Маса зразків – від 19,22 мг до 52,91 мг. Результати дериватографічного аналізу фіксував як криві Т, DTA, TGA. Крива Т на дериватограмі показує зміну температури, крива TGA – зміну маси зразка в період дослідження. Крива DTA показує диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні та екзотермічні максимуми, її можна використовувати для якісного оцінювання дериватограм.

**Результати.** Дослідження складалося з двох етапів. На першому вивчали дериватограми дослідних зразків, окремих інгредієнтів готового назального гелю (діюча та допоміжні речовини: IL-1Ra, натрій карбоксиметилцелюлоза, твін-80, D-пантенол, трилон Б, бензалконію хлорид, фосфатний буферний розчин – рН 6.0). На другому етапі готували зразки назальних гелів: назальний гель із необхідною кількістю допоміжних речовин, крім діючої речовини – IL-1Ra, а також назальний гель, що містив IL-1Ra та необхідну кількість допоміжних речовин. У результаті отримали окремі параметри термогравіметричного аналізу у вигляді графічного зображення – дериватограми, які потім аналізували.

**Висновки.** Під час термогравіметричних досліджень окремих компонентів назального гелю з IL-1Ra, а також назальних гелів із діючою речовиною та без неї встановили: технологічний процес виготовлення гелю з IL-1Ra доцільно проводити, враховуючи термолабільні сполуки. Спочатку потрібно приготувати основу без консерванта й IL-1Ra. Далі за температури не більше ніж 40 °С розчинити консервант, а потім при охолодженні до 20 °С додати IL-1Ra. Розроблена лікарська форма гелю з IL-1Ra – суміш діючих і допоміжних речовин, інгредієнти яких не взаємодіють і можуть поєднуватися.

**Ключові слова:** рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1Ra), термогравіметрія, назальна лікарська форма.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 56–63**

### Thermogravimetric studies of a nasal preparation with an interleukin-1 $\beta$ (IL-1Ra) antagonist

B. S. Burlaka

Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an active pharmaceutical ingredient obtained by the method of gene transformation of *Escherichia coli*, provides a neuroprotective effect, namely – inhibition of oxidative modification of proteins, normalization of functional activity of mitochondrial energy, mitochondrial energy. Early complex physical-chemical, microbiological, and biopharmaceutical studies have developed a new intranasal formulation, the formulation of which contains: IL-1Ra, sodium carboxymethyl cellulose, D-panthenol, benzalkonium chloride, trilon B, Tween-80, phosphate buffer solution. Given the peculiarities of the technological process, when creating

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226780>

UDC 615.45.032.21:615.214.3].074  
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226780](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226780)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 56–63

Key words: IL-1Ra, thermogravimetry, nasal dosage form.

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

Received: 15.10.2020 // Revised: 26.10.2020 // Accepted: 03.11.2020

a new gel dosage form, it is necessary to justify the temperature of the carrier base, the introduction of the active substance into the base, as well as to predict the possible chemical interaction of individual components in the dosage form. Therefore, the application of thermogravimetric analysis in pharmaceutical technology is relevant.

**The aim of the work** is to conduct thermogravimetric studies of a new nasal form with an antagonist of interleukin-1 $\beta$  (IL-1Ra).

**Materials and methods.** The objects of thermogravimetric studies were: semi-finished product-solution of the receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1Ra). Excipients were: sodium carboxymethylcellulose, tween-80, D-panthenol, trilon B, benzalkonium chloride. To ensure the appropriate pH value used phosphate buffer solution (pH 6.0), according to the recipe to State Pharmacopoeia 2 ed. In addition to the individual components of the finished nasal gel, also prepared nasal gel without IL-1Ra, as well as gel with IL-1Ra. The thermographic analysis was performed on a derivatograph – Shimadzu DTG-60 (Japan) with a platinum-platinum-rhodium thermocouple when heating the samples in aluminum crucibles (from 15 °C to 250 °C). Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was used as a reference substance. The heating rate was 10 °C per minute. The weight of the test samples ranged from 19.22 mg to 52.91 mg. The derivatograph graphically recorded the obtained data in the form of curves T, DTA, TGA. The T curve on the derivatogram shows the change in temperature, and the TGA curve shows the change in mass of the sample during the study period. The DTA curve reflects the differentiation of thermal effects, contains information about endothermic and exothermic maxima, can be used for qualitative evaluation of the derivatogram.

**Results.** The study consisted of two stages. At the first stage, we studied the derivatograms of experimental samples – individual ingredients of the finished nasal gel – active and excipients, namely: IL-1Ra, sodium carboxymethylcellulose, tween-80, D-panthenol, trilon B, benzalkonium chloride, phosphate buffer solution 6.0. In the second stage, samples of nasal gels were prepared: nasal gel with the required amount of excipients, in addition to the active substance – IL-1Ra, as well as a nasal gel containing IL-1Ra and the required amount of excipients. As a result, we obtained some parameters of thermogravimetric analysis in the form of a graphical image – derivatograms, which were then analyzed.

**Conclusions.** Thermogravimetric studies of individual components of nasal gel with IL-1Ra, as well as nasal gels with active substance and without active substance, were found that the manufacturing process of gel with IL-1Ra should be carried out taking into account thermolabile compounds. First, you need to prepare the base without preservative and IL-1Ra. Then at a temperature not exceeding 40 °C dissolve the preservative, and then when cooled to 20 °C add IL-1Ra. It was found that the developed dosage form of the gel with IL-1Ra is a mixture of active and excipients, the ingredients of which do not interact with each other and can be combined in one dosage form.

**Key words:** IL-1Ra, thermogravimetry, nasal dosage form.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 56–63**

## Термогравиметрические исследования назального средства с антагонистом интерлейкина-1 $\beta$ (IL-1Ra)

Б. С. Бурлака

Антагонист рецепторов интерлейкина-1 (IL-1Ra) – активный фармацевтический ингредиент, который получают методом генной трансформации *Escherichia coli*, обеспечивающий нейропротекторный эффект, а именно торможение процессов окислительной модификации белков, нормализацию функциональной активности митохондрий, энергетического обмена, неврологического статуса в постишемическом периоде. В ходе предварительных комплексных физико-химических, микробиологических и биофармацевтических исследований разработан состав новой интраназальной формы, рецептура которой включает IL-1Ra, натрий КМЦ, D-пантенол, бензалкония хлорид, трилон Б, твин-80, фосфатный буферный раствор – pH 6.0 (ГФУ 2). Учитывая особенности технологического процесса, при создании новой гелевой лекарственной формы необходимо обосновать температурный режим изготовления основы-носителя, введение действующего вещества в основу, а также спрогнозировать возможное химическое взаимодействие отдельных компонентов. Поэтому актуальным является применение термогравиметрического анализа в фармацевтической технологии.

**Цель работы** – проведение термогравиметрических исследований новой назальной формы с антагонистом интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1Ra).

**Материалы и методы.** В качестве объектов термогравиметрических исследований использовали полуфабрикат-раствор рецепторного антагониста интерлейкина-1  $\beta$  (IL-1Ra). Использовали вспомогательные вещества: натрий карбоксиметилцеллюлозу, твин-80, D-пантенол, трилон Б, бензалкония хлорид. Для обеспечения соответствующего значения pH использовали фосфатный буферный раствор (pH 6.0) по рецептуре согласно ГФУ 2 издания. Кроме отдельных компонентов готового назального геля готовили назальный гель без IL-1Ra, а также гель с IL-1Ra. Термографический анализ выполнен на дериватографе Shimadzu DTG-60 (Япония) с платиново-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях (от 15 °C до 250 °C). Как эталонную субстанцию использовали  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Скорость нагрева составляла 10 °C в минуту.

Масса исследуемых образцов – от 19,22 мг до 52,91 мг. Полученные данные дериватограф графически фиксировал в виде кривых T, DTA, TGA. Кривая T на дериватограмме показывает изменение температуры, кривая TGA – изменение массы образца в период исследования. Кривая DTA отражает дифференцирование тепловых эффектов, содержит информацию об эндотермических и экзотермических максимумах, может быть использована для качественной оценки дериватограммы.

**Результаты.** Исследование состояло из двух этапов. На первом изучали дериватограммы опытных образцов – отдельных ингредиентов готового назального геля (действующие и вспомогательные вещества: IL-1Ra, натрий карбоксиметилцеллюлоза, твин-80, D-пантенол, трилон Б, бензалкония хлорид, фосфатный буферный раствор – pH 6.0)). На втором этапе готовили образцы назальных гелей: назальный гель с необходимым количеством вспомогательных веществ, без действующего вещества – IL-1Ra, а также назальный гель, содержащий IL-1Ra и необходимое количество вспомогательных веществ. В результате получили некоторые параметры термогравиметрического анализа в виде графического изображения – дериватограмм, которые затем анализировали.

**Выводы.** В ходе термогравиметрических исследований отдельных компонентов назального геля с IL-1Ra, а также назальных гелей с действующим веществом и без него установлено: технологический процесс изготовления геля с IL-1Ra целесообразно проводить с учетом термостабильных соединений. Сначала нужно приготовить основу без консерванта и IL-1Ra. Далее при температуре не выше 40 °С растворить консервант, а затем при охлаждении до 20 °С добавить IL-1Ra. Разработанная лекарственная форма геля с IL-1Ra – смесь действующих и вспомогательных веществ, ингредиенты которых не взаимодействуют и могут сочетаться.

**Ключевые слова:** рецепторный антагонист интерлейкина-1  $\beta$  (IL-1Ra), термогравиметрия, назальная лекарственная форма.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 56–63**

Нині цереброваскулярні захворювання доволі поширені у світі, погіршують якість життя хворих, часто призводять до інвалідизації або спричиняють виникнення супутніх патологій. Наприклад, ішемічний інсульт характеризується різними механізмами нейродеструкції, які детально досліджені. Один із перспективних напрямів мінімізації нейродеструкції – використання засобів для цитокинової терапії, що зможуть переривати нейродеструктивний каскад на початкових стадіях запального процесу [1–3].

Антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (IL-1Ra) – активний фармацевтичний інгредієнт, який отримують методом генної трансформації *Escherichia coli*, забезпечує нейропротекторний ефект, як-от гальмування процесів окислювальної модифікації білків, нормалізацію функціональної активності мітохондрій, енергетичного обміну, неврологічного статусу в постішемічному періоді [4].

На кафедрах технології ліків, а також фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету в результаті комплексних фізико-хімічних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень розробили склад нової інтраназальної форми, рецептура якої містить IL-1Ra, натрій КМЦ, D-пантенол, бензалконію хлорид, трилон Б, твін-80, фосфатний буферний розчин – рН 6.0 (ДФУ 2).

Враховуючи особливості технологічного процесу, під час створення нової гелевої лікарської форми необхідно обґрунтувати температурний режим виготовлення основи-носія, введення діючої речовини в основу, а також спрогнозувати можливу хімічну взаємодію окремих компонентів. Тому актуальним є застосування термогравиметричного аналізу в фармацевтичній технології [5–7].

## Мета роботи

Здійснити термогравиметричне дослідження нової назальної форми з антагоністом інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1Ra).

## Матеріали і методи дослідження

Як об'єкти термогравиметричних досліджень використовували напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1Ra) (отримали за договором про науково-практичне співробітництво з Національним фармацевтичним університетом (CAS #143090-92-0 Interleukin1 receptor antagonist, purity  $\geq 98$  %, ФДУП «Державний НДІ ОЧБ» ФМБА, реєстраційний номер стандарту якості лікарського засобу – ЛСР-007452/10-300710)). Використали допоміжні речовини: натрій карбоксиметилцелюлозу, твін-80, D-пантенол, трилон Б,

бензалконію хлорид (отримали від ТОВ «Исток-Плюс», Україна). Для забезпечення відповідного значення рН застосовували фосфатний буферний розчин (рН 6.0) за рецептурою згідно з ДФУ 2 видання. Крім окремих компонентів готового назального гелю, готували назальний гель без IL-1Ra, а також гель з IL-1Ra.

Термографічний аналіз виконали на дериватографі Shimadzu DTG-60 (Японія) з платиново-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в алюмінієвих тиглях (від 15 °С до 250 °С). Як еталонну субстанцію використовували  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Швидкість нагрівання – 10 °С за хвилину. Маса зразків – від 19,22 мг до 52,91 мг. Результати дериватографічно фіксував як криві Т, DTA, TGA. Крива Т на дериватограмі показує зміну температури, крива TGA – зміну маси зразка в період дослідження. Крива DTA показує диференціювання теплових ефектів, містить інформацію про ендотермічні та екзотермічні максимуми, її можна використовувати для якісного оцінювання дериватограми.

## Результати

Дослідження складалося з двох етапів. На першому вивчали дослідні зразки – окремі інгредієнти готового назального гелю (діюча та допоміжні речовини: IL-1Ra, натрій карбоксиметилцелюлоза, твін-80, D-пантенол, трилон Б, бензалконію хлорид, фосфатний буферний розчин (рН 6.0) (рис. 1–7). Отримали окремі параметри термогравиметричного аналізу у вигляді графічного зображення – дериватограм.

На другому етапі готували зразки назальних гелів: назальний гель із необхідною кількістю допоміжних речовин, крім діючої речовини – IL-1Ra, а також назальний гель, який містив IL-1Ra та необхідну кількість допоміжних речовин. Отримали дериватограми, що наведені на рис. 8, 9.

## Обговорення

Дериватограма IL-1Ra (рис. 1) характеризує сполуку як доволі термолабільну речовину. Втрата маси зразка від початку дослідження до четвертої хвилини експерименту (48,06 °С) становила 2,14 мг (5,91 %), далі спостерігали стрімку динаміку втрати маси зразка. На сьомій хвилині дослідження маса зменшилась на 10,15 мг (28,02 %), на одинадцятій хвилині (86,84 °С) – 20,88 (57,65 %), після тринадцятої хвилини (126,22 °С) – 33,12 мг (91,44 %). Враховуючи природу напівфабрикату – розчину IL-1Ra, втрата маси зразка, ймовірно, може бути пов'я-

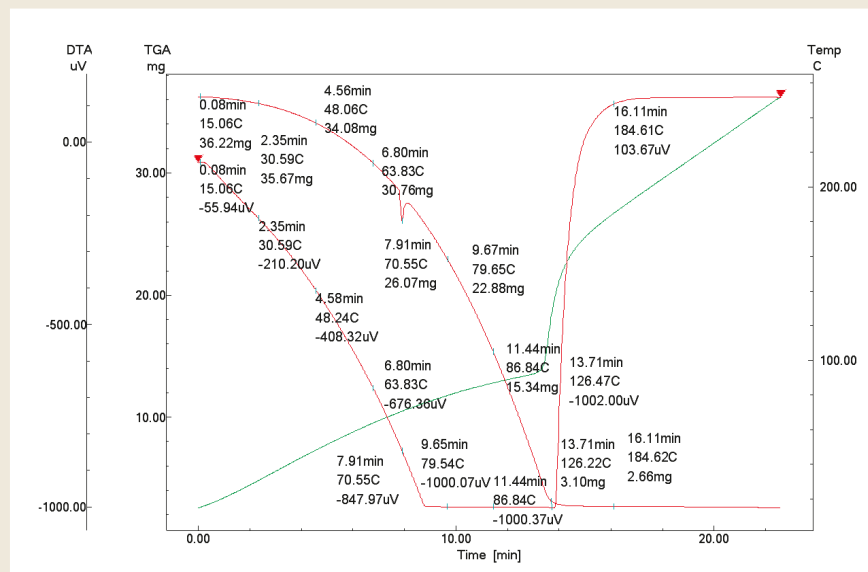


Рис. 1. Дериватограма напівфабрикату IL-1Ra.

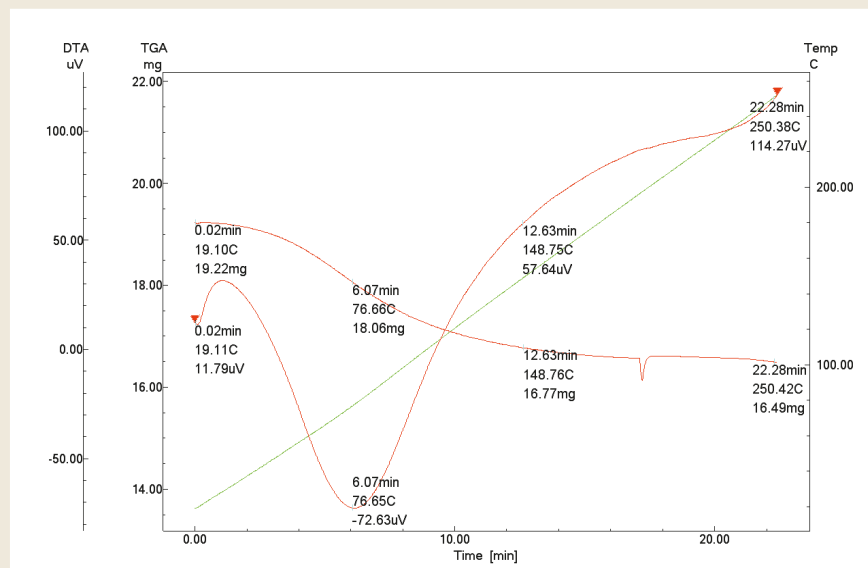


Рис. 2. Дериватограма гелеутворювача натрій карбоксиметилцелюлози.

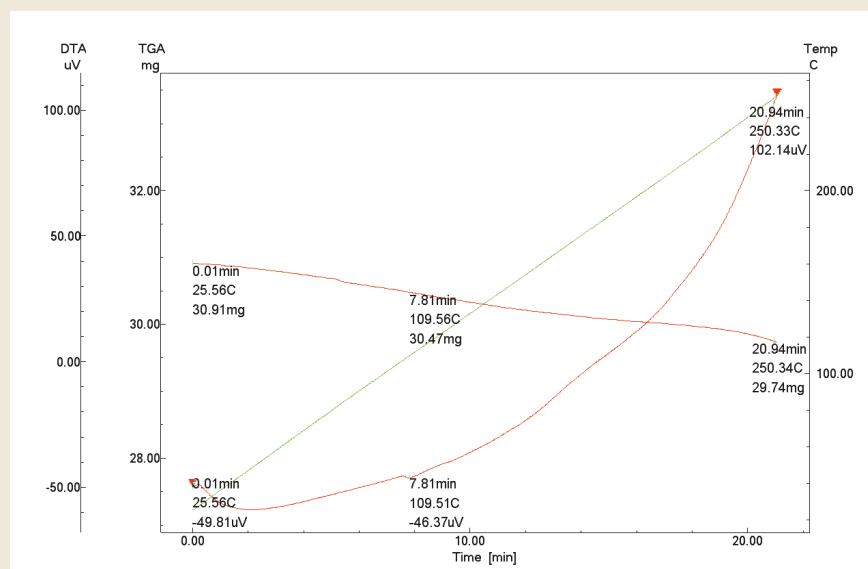


Рис. 3. Дериватограма сурфактанта твін-80.

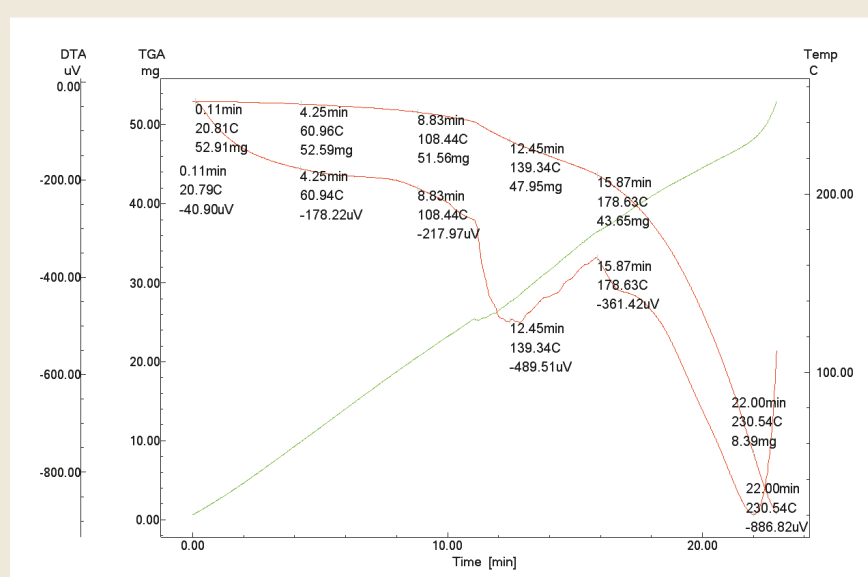


Рис. 4. Дериватограма зволожувача D-пантенолу.

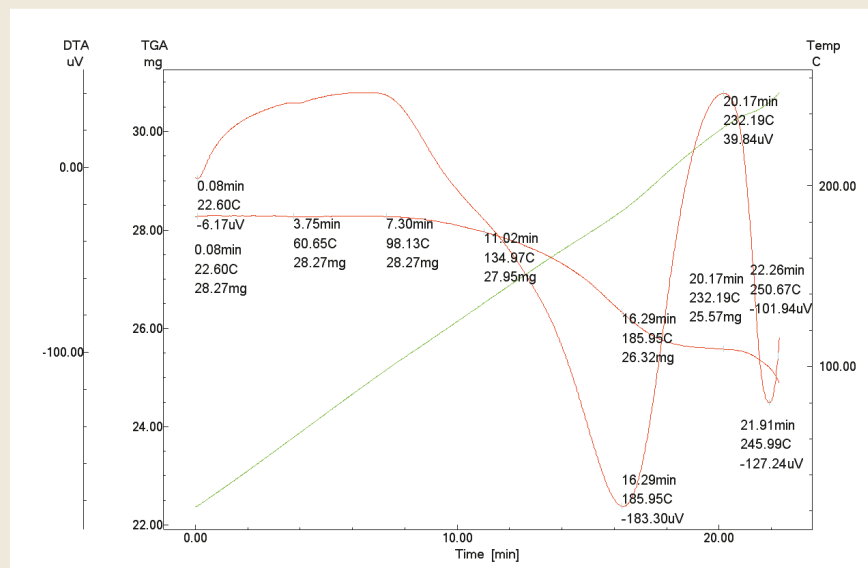


Рис. 5. Дериватограма стабілізатора трилон Б.

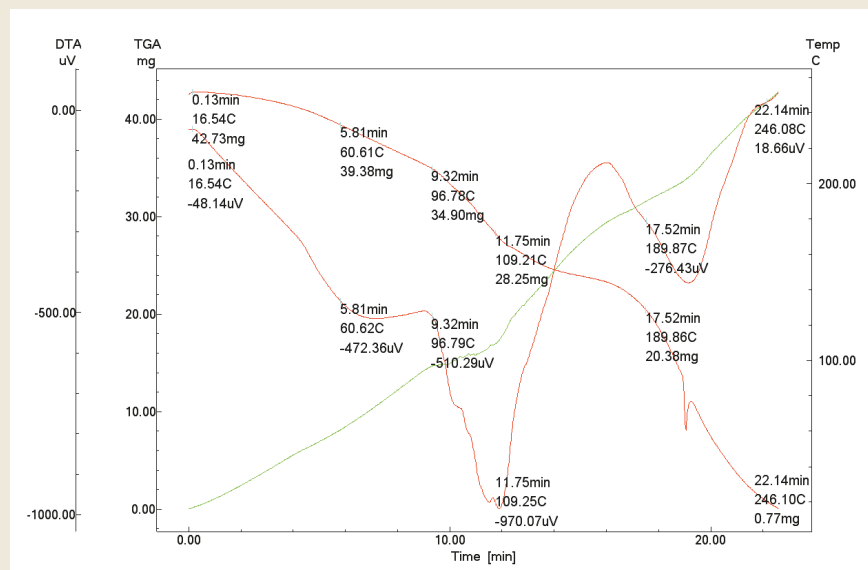


Рис. 6. Дериватограма консерванта бензалконію хлориду.

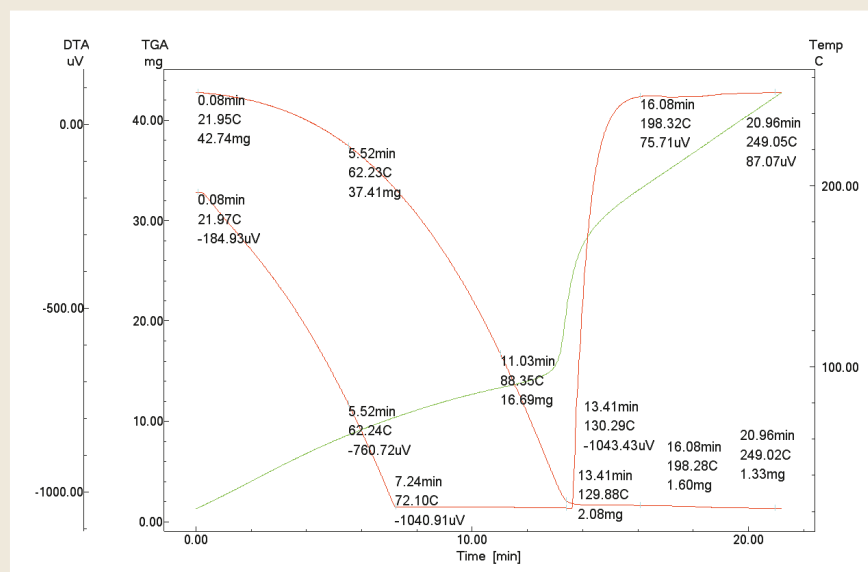


Рис. 7. Дериватограма фосфатного буферного розчину 6.0.

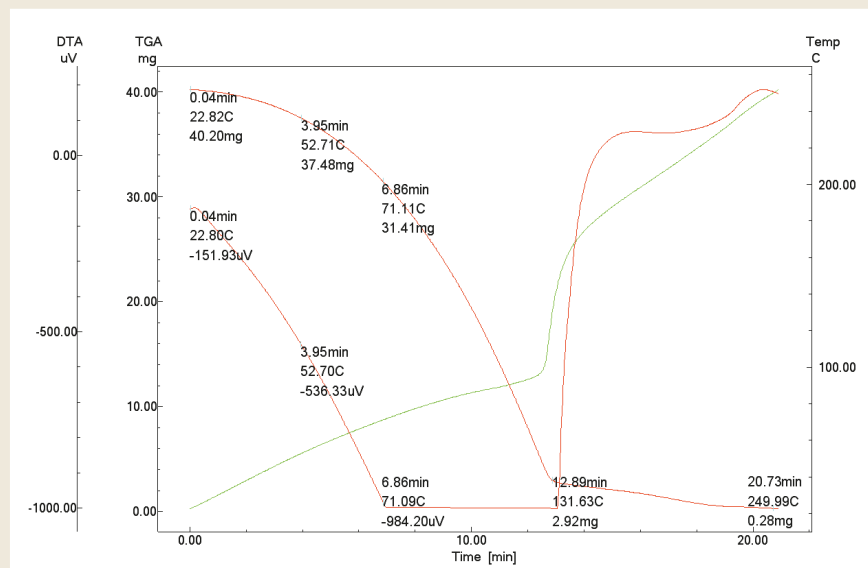


Рис. 8. Дериватограма назального гелю без IL-1Ra.

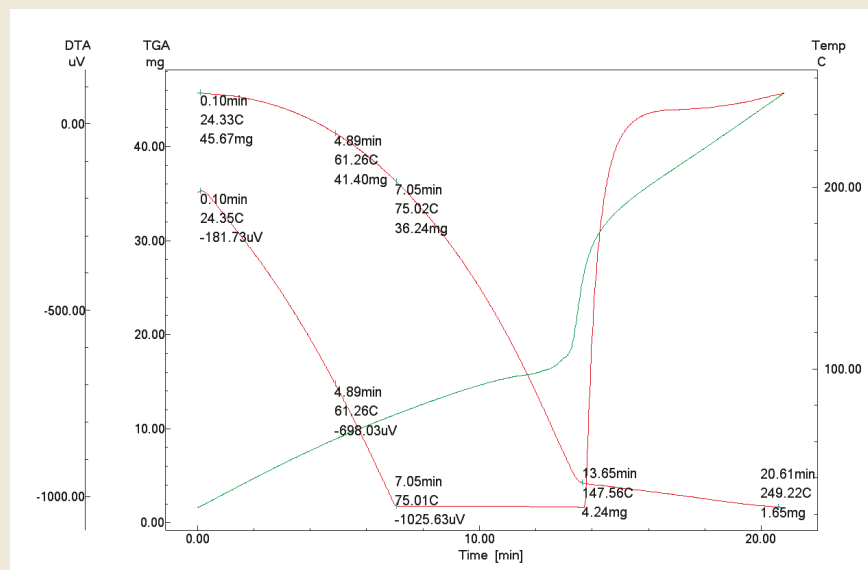


Рис. 9. Дериватограма назального гелю з IL-1Ra.

зана з наявністю чималої кількості гідрофільної фази в ньому.

Дериватограма гелеутворювача натрій карбоксиметилцелюлози (рис. 2) показує ендотермічний ефект при температурі майже 76 °С. Від початку експерименту спостерігали втрату маси зразка – 1,16 мг (6,04 %). Тому в технологічному процесі виготовлення лікарської форми потрібно дотримуватися температурного режиму для запобігання руйнуванню сполуки.

Дериватограма сурфактанта твін-80 (рис. 3) підтвердила незначні теплові ефекти та повільну втрату маси зразка. Втрата маси сурфактанта від початку експерименту до кінця дослідження становила 1,17 мг (3,79 %), що характеризує її як відносно стабільну та невибагливу в технологічному аспекті речовину.

Дериватограма зволожувача D-пантенолу (рис. 4) характеризує сполуку як відносно термостабільну речовину в діапазоні температур від 20 °С до 108 °С. Утрата маси зразка від початку дослідження до восьмої хвилини експерименту (108,44 °С) становила 1,35 мг (2,55 %). За температури понад 139 °С зміна маси зразка – 4,96 мг (9,37 %).

Дериватограма стабілізатора трилон Б (рис. 5) показує слабку динаміку зміни маси до одинадцятої хвилини експерименту (134,97 °С). Утрата маси зразка від початку дослідження становила 0,32 мг (1,13 %). Після одинадцятої хвилини спостерігали інтенсивніше зменшення маси зразка: при 185,95 °С – 1,95 мг (6,9 %). Спостерігали також ендотермічний ефект (-183,30 uV), що, ймовірно, характеризує температуру плавлення сполуки.

Дериватограма консерванта бензалконію хлориду (рис. 6) дає змогу характеризувати речовину як термолабільну. Спостерігали постійну втрату маси зразка під час експерименту. На п'ятій хвилині експерименту за температури 60,01 °С маса дослідного зразка змінилась на 2,84 мг (7,31 %), а на майже десятій хвилині за температури 101,75 °С зміна маси дорівнювала 9,23 мг (23,75 %). Відомості фахової літератури щодо температури плавлення бензалконію хлориду корелюють із результатами, які отримали. Отже, припускаємо, що технологія виготовлення лікарської форми має враховувати мінімальне нагрівання для запобігання руйнуванню консерванта.

Дериватограма фосфатного буферного розчину (рис. 7) очікувано показує поступову зміну маси зразка під час нагрівання. Це, ймовірно, пов'язано з випаровуванням водної фази. На п'ятій хвилині експерименту за температури 62,23 °С зміна маси зразка становила 5,33 мг (12,49 %), а на одинадцятій хвилині за температури 88,35 °С втрата маси становила 26,05 мг (60,95 %). Далі маса зразка стрімко зменшувалась, на тринадцятій хвилині за температури 129,88 °С зміна становила 40,66 мг (95,13 %).

Порівнюючи дериватограму назального гелю, який не містив активну сполуку – ІІ-ІRa, та дериватограму з назального гелю з ІІ-ІRa, виявили: зразки мають подібний профіль динаміки зміни маси та характер теплових ефек-

тів. Наприклад, у дериватограми з ІІ-ІRa спостерігали постійну втрату маси дослідного зразка. Так, на четвертій хвилині від початку експерименту за температури 61,26 °С зміна маси становила 4,27 мг (9,35 %), на сьомій хвилині – 9,43 мг (20,65 %), а потім на тринадцятій хвилині за температури 147,56 °С – 41,43 мг (90,72 %). Імовірно, втрата маси зразка зумовлена наявністю великої кількості водної фази в рецептурі назального гелю з ІІ-ІRa. Характер теплових ефектів на дериватограмі гелю з ІІ-ІRa відповідає тепловим ефектам окремих допоміжних компонентів гелевої основи. Це підтверджує відсутність взаємодії компонентів.

## Висновки

1. Здійснили термогравіметричні дослідження окремих компонентів назального гелю з ІІ-ІRa, а також назальних гелів із діючою речовиною та без неї.

2. Встановили, що технологічний процес виготовлення гелю з ІІ-ІRa доцільно проводити, враховуючи термолабільні сполуки. Спочатку потрібно приготувати основу без консерванта й ІІ-ІRa. Далі за температури не більше ніж 40 °С розчинити консервант, а потім при охолодженні до 20 °С додати ІІ-ІRa.

3. Розроблена лікарська форма гелю з ІІ-ІRa – суміш діючих і допоміжних речовин, інгредієнти яких не взаємодіють і можуть поєднуватися.

**Перспективи подальших досліджень.** Назальну лікарську форму, що складається з ІІ-ІRa, натрій карбоксиметилцелюлози, твіну-80, D-пантенолу, трилону Б, бензалконію хлориду, фосфатного буферного розчину (рН 6.0), обрали для наступних досліджень щодо вивчення консистентних властивостей.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 15.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 26.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 03.11.2020

## Відомості про автора:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків,

Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4539-7331](https://orcid.org/0000-0003-4539-7331)

## Information about author:

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

## Сведения об авторе:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Супрун Е. В., Чекман І. С., Беленічев І. Ф., Горчакова Н. О., Свінцицький А. С., Загородний М. І., Бурлака Б. С. Цитокинова терапія в комплексному лікуванні цереброваскулярних захворювань: стан, перспективи досліджень. *Раціональна фармакотерапія*. 2017. № 1. С. 19-31.

- [2] Lynch M. A. Neuroinflammatory changes negatively impact on LTP: A focus on IL-1 $\beta$ . *Brain research*. 2015. Vol. 1621. P. 197-204. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.040>
- [3] Matsuda M., Huh Y., Ji R. R. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *Journal of anesthesia*. 2019. Vol. 33, Iss. 1. P. 131-139. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>
- [4] Супрун Э. В. Эффекты окислительной модификации белков и формирование неврологических дисфункций при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне коррекции ронколейкином. *Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаява*. 2011. Т. 12, № 3. С. 87-90.
- [5] Кучина Л. К., Гладышев В. В., Пухальская И. А. Термогравиметрические исследования геля назального с дилтиаземом. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2015. № 3. С. 30-33. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52622>
- [6] Гнитко И. В., Бердей И. И., Гладышев В. В., Бурлака Б. С. Термогравиметрические исследования крема с миноксидилом. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2016. № 3. С. 19-22.
- [7] Рубан О. А., Гладух Є. В. Термогравіметричні дослідження мазі глюкорибіну. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2009. Т. 4. № 2. С. 65-69.

#### References

- [1] Suprun, E. V., Chekman, I. S., Bielenichev, I. F., Horchakova, N. O., Svitsitskiy, A. S., Zahorodnyi, M. I., & Burlaka, B. S. (2017). Tsytokinova terapiia v kompleksnomu likuvanni tserebrovaskuliarnykh zakhvoriuvan: stan, perspektyvy doslidzhen [Cytokine therapy in the complex treatment of cerebrovascular diseases: status, research prospects]. *Ratsionalna farmakoterapiia*, (1), 19-30. [in Ukrainian].
- [2] Lynch, M. A. (2015). Neuroinflammatory changes negatively impact on LTP: A focus on IL-1 $\beta$ . *Brain research*, 1621, 197-204. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.040>
- [3] Matsuda, M., Huh, Y., & Ji, R. R. (2019). Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *Journal of anesthesia*, 33(1), 131-139. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>
- [4] Suprun E. V. (2011) Effekty oksidativnoi modifikatsii belkov i formirovanie nevrologicheskikh disfunktsii pri eksperimental'nom ishemiicheskom insul'te na fone korrektsii ronkoleikinom [Effects of oxidative modification of proteins and the formation of neurological dysfunction in experimental ischemic stroke on a background of correction by roncoleukin]. *Ukrainskyi zhurnal ekstremalnoi medytsyny imeni H. O. Mozhaieva*, 12(3), 87-90. [in Russian].
- [5] Kuchina, L. K., Gladyshev, V. V., & Puhalskaya, I. A. (2015). Termogravimetric studies of nasal gel with diltiazem. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 30-33. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52622>
- [6] Gnitko, I. V., Berdei I. I., Gladishev, V. V., & Burlaka, B. S. (2016). Termogravimetric studies of minoxidil cream. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 19-22. [in Russian].
- [7] Ruban, O. A., & Gladukh, Ye. V. (2009). Termogravimetrychni doslidzhennia mazi hliukorybinu [Thermogravimetric studies of glucoribin ointment]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 4(2), 65-69. [in Ukrainian].