



Оригинальная статья/Research article

Разработка состава и технологии таблеток нового нейропротекторного средства с использованием дробного факторного эксперимента

О. А. Терентьева^{1*}, Е. В. Флисюк¹, Д. Ю. Ивкин^{1**}, И. А. Наркевич¹

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14А

*Контактное лицо: Терентьева Оксана Андреевна. E-mail: oksana.terentyeva@pharminnotech.com

**Контактное лицо: Ивкин Дмитрий Юрьевич. E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Статья получена: 05.11.2019. Статья принята к печати: 10.12.2019

Резюме

Введение. Создание эффективного и безопасного отечественного нейропротектора, обладающего комплексом плейотропных эффектов, реализуемых, в том числе через специфические орфанные рецепторы (SUCNR1, HCA2) на глиальных клетках, является актуальной задачей современной фармакологии и перспективной возможностью фармакотерапии черепно-мозговой травмы и цереброваскулярных заболеваний. В идеале такой препарат должен способствовать восстановлению когнитивных функций и физической работоспособности после повреждения ЦНС, а его применение – повысить качество жизни пациентов и снизить риски развития осложнений.

Цель. Разработка научно обоснованного состава и технологии таблеток нового лекарственного препарата, обладающего нейропротекторным действием, с использованием дробного факторного эксперимента и функции желательности.

Материалы и методы. Были изучены форма и размер частиц, физико-химические (растворимость, температура плавления) и технологические свойства (насыпная плотность, коэффициент прессуемости, фракционный состав, гигроскопичность) фармацевтической субстанции производного ДЭАЭ согласно методикам, описанным в Государственной Фармакопее XIV издания. С целью выбора научно обоснованного состава готовой лекарственной формы был выбран трехфакторный дробный план на основе латинского квадрата 4×4 . Для проверки значимости факторов было проведено 16 опытов. Полученные в соответствии с матрицей планирования таблетки исследовали на распадаемость, прочность на раздавливание, истираемость, гигроскопичность. Для оптимизации показателей качества таблеток использовали обобщенную функцию желательности Харрингтона.

Результаты и обсуждение. Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции пДЭАЭ показало, что она представляет собой высоко гигроскопичный аморфный порошок белого или светло-желтого цвета без запаха, склонный к образованию агломератов с последующим растеканием, обладающий неудовлетворительными технологическими свойствами. Порошок очень легко растворим в воде. С учетом значений общей функции желательности лучший результат показал образец № 4, в состав которого входят маннитол (разбавитель А₄), кальция стеарат (скользящее вещество В₁), частично прежелатинизированный кукурузный крахмал (связующее вещество С₄).

Заключение. Были изучены физико-химические и технологические свойства субстанции производного ДЭАЭ. Производное ДЭАЭ представляет собой высоко гигроскопичное вещество. На основании метода математического планирования эксперимента и проведенных исследований был подобран и научно обоснован состав таблеток пДЭАЭ: субстанция пДЭАЭ 60 мг, маннитол, частично прежелатинизированный кукурузный крахмал, кальция стеарат. Средняя масса таблетки 300 мг. Подобраны параметры прессования таблеток. Полученные таблетки по качественным показателям отвечают требованиям ГФ XIV издания.

Ключевые слова: астения, нейропротекторное средство, таблетки, оптимизация состава, метод Харрингтона.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Д. Ю. Ивкин обосновал актуальность исследования. О. А. Терентьева разработала и выполнила эксперимент. О. А. Терентьева, Е. В. Флисюк участвовали в обработке полученных данных. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Благодарность. Авторы благодарят компанию «ФармВилар» за предоставление образцов марок SuperTab® 24 AN и SuperStarch® 200. Авторы благодарят компанию «BASF» за предоставление образцов марок Kollidon® 90 F, Kollidon® VA 64.

Для цитирования: Терентьева О. А., Флисюк Е. В., Ивкин Д. Ю., Наркевич И. А. Разработка состава и технологии таблеток нового нейропротекторного средства с использованием дробного факторного эксперимента. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020; 9(1): 18–22.

Development of the Composition and Technology of New Neuroprotective Drug Tablets Using Fractional Factorial Design

Oksana A. Terenteva^{1*}, Elena V. Flisyuk¹, Dmitry Yu. Ivkin^{1**}, Igor A. Narkevich¹

1 – Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

*Corresponding author: Oksana A. Terenteva. E-mail: oksana.terentyeva@pharminnotech.com

**Corresponding author: Dmitry Yu. Ivkin. E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Received: 05.11.2019. Accepted: 10.12.2019

Abstract

Introduction. The creating an effective and safe domestic neuroprotective medicines with a complex of pleiotropic effects realized through specific orphan receptors (SUCNR1, HCA2) of glial cells, is a pressing problem of modern pharmacology and a promising possibility of pharmacotherapy of brain injury and cerebrovascular diseases. Ideally, the medicine should help restore lost cognitive functions and physical performance after damage to the central nervous system, and its use should improve the quality of life of patients and reduce the risk of complications.

© Терентьева О. А., Флисюк Е. В., Ивкин Д. Ю., Наркевич И. А., 2020

© Terenteva O. A., Flisyuk E. V., Ivkin D. Yu., Narkevich I. A., 2020

Aim. To develop composition and technology of a new medicine tablets with neuroprotective effect, using fractional factorial design of experiment and the Harrington desirability function.

Materials and methods. The shape and size of particles, physicochemical (solubility, melting point) and technological properties (bulk density, compressibility factor, fractional composition, hygroscopicity) of the pharmaceutical substance of DEAE derivative were studied according to the methods described in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (14th edition). A three-factor fractional plan based on the 4 × 4 Latin square design for selection a scientifically based composition of solid dosage form was chosen. 16 experiments to test the significance of the factors were carried out. The tablets obtained according to the planning matrix were investigated for disintegration; tablet crush resistance, friability, and hygroscopicity. To optimize the quality of the tablets, the generalized Harrington desirability function was used.

Results and discussion. The study of the physicochemical and technological properties of the DEAE derivative substance showed that it is a highly hygroscopic, amorphous, white or pale yellow, odourless powder, prone to the formation of agglomerates. The powder is very easily soluble in water. Taking into account the values of the general desirability function, the best result was shown by sample № 4 consisting of mannitol, calcium stearate, and partially pregelatinized maize starch.

Conclusion. The physicochemical and technological properties of the DEAE derivative were studied. The DEAE derivative is a highly hygroscopic substance. Via the method of mathematical planning of the experiment the composition of DEAE derivative tablets was selected and scientifically grounded: DEAE derivative 60 mg, mannitol, partially pregelatinized maize starch, calcium stearate. The average tablet weight is 300 mg. The parameters of pressing tablets were selected.

Keywords: asthenia, neuroprotective agent, tablets, formulation optimization, Harrington desirability function.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Dmitry I. Ivkin justified the relevance of the study. Oksana A. Terenteva developed and carried out the experiment. Oksana A. Terenteva, Elena V. Flisyuk participated in data interpretation. All authors participated in the discussion of the results and wrote the manuscript.

Acknowledgment. The authors thank PharmVilar for providing samples of SuperTab® 24 AN and SuperStarch® 200 brands. Also the authors thank the company «BASf» for providing samples of the Kollidon® 90 F, Kollidon® VA 64 grades.

For citation: Terenteva O. A., Flisyuk E. V., Ivkin D. Yu., Narkevich I. A. Development of the composition and technology of new neuroprotective drug tablets using fractional factorial design. *Drug development & registration*. 2020; 9(1): 18–22.

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой современной неврологии, поскольку демонстрируют самые высокие показатели по заболеваемости, смертности и инвалидизации населения практически во всех странах мира. Ежегодно в России регистрируют в среднем около 400–450 тыс. инсультов (80–85 % ишемических), из которых до 200 тыс. заканчиваются смертью пациента, а из выживших не менее 80 % остаются инвалидами, несмотря на стремительное развитие медицинских технологий, сотни публикаций и диссертаций об эффективном лечении данной патологии [1]. За последние годы во всем мире отмечается стойкая тенденция к «омоложению» контингента больных с цереброваскулярной патологией [2], прежде всего с острым инсультом, что связано с прогрессирующим ростом в обществе экстремальных воздействий и недостаточной реализацией программ профилактики социально значимых заболеваний, каковыми являются артериальная гипертензия и атеросклероз.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации у молодых людей. Выжившие после ЧМТ часто страдают от долгосрочных изменений личности, а также от когнитивных и двигательных нарушений, срочно требуя новых фармакотерапевтических мероприятий. Частыми последствиями ЧМТ являются: личностные изменения, судорожные припадки, когнитивные расстройства, нарушения двигательных функций и сниженное качество

жизни, требующей долгосрочной реабилитации и лечения [3, 4]. На сегодняшний день все клинические испытания нейропротекторных средств, проводимые на пациентах с тяжелой черепно-мозговой травмой закончились неудачей. И хотя, поиски средства, которое в одиночку могло бы нейтрализовать последствия черепно-мозговой травмы все еще продолжаются, комбинации различных соединений, имеющих нейропротективные, противовоспалительные и регенерацио-стимулирующие свойства являются также перспективными.

Обобщая, можно сказать, что поиск клинически эффективных при ЦВЗ и ЧМТ лекарственных средств – одна из главных задач исследовательского общества и фарминдустрии.

В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете в 2015 году было синтезировано и запатентовано производное диэтиламиноэтанола (пДЭАЭ) – бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксбут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата (2:1) (рисунок 1) [5].

В ходе фармакологических исследований у данного вещества был выявлен комплекс плеiotропных эффектов: антигипоксический, нейропротекторный, адаптогенный и антиоксидантный [6, 7]. Соединение является малотоксичным, а по эффективности сопоставимо с используемыми на практике отдельно взятыми ноотропами, противогипоксическими и актопротекторными препаратами [7]. Целью данного исследования было изучение физико-химических и

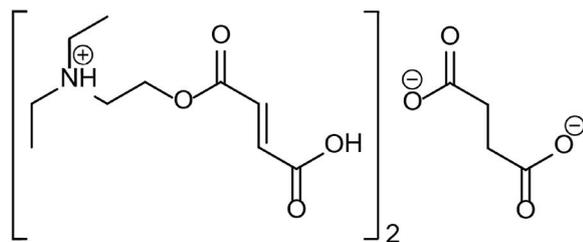


Рисунок 1. Структурная формула бис[2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия] бутандиоата (2:1)

Figure 1. The structural formula of bis[2-[(2E)-4-hydroxy-4-oxobut-2-enoyloxy]-N,N-diethylethanaminium] butanedioate (2:1)

технологических свойств фармацевтической субстанции, выбор научно обоснованного состава и режима таблетирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для разработки состава и технологии таблеток пДЭАЭ были изучены растворимость, физико-химические и технологические свойства фармацевтической субстанции согласно методикам, описанным в Государственной Фармакопее XIV издания [8].

Форму и размер частиц субстанции пДЭАЭ определяли методом электронной микроскопии электронным микроскопом JEOL JSM-64902V при 15 кВ с детектором SEI в высоком вакууме.

Были изучены гигроскопичность субстанции пДЭАЭ и напрессованных таблеток различного состава. Таблетку или образец субстанции точной навески 0,5 г в бюксе без крышки помещали в климатическую камеру постоянных условий с температурой 25 °С и относительной влажностью 80 % на 24 ч. Влагопоглощающую способность субстанции определяли по увеличению массы во времени.

Высокая гигроскопичность субстанции является критическим параметром, который следует принимать во внимание при разработке лекарственного препарата, и влечет за собой необходимость специальных условий хранения, расфасовки и специальной упаковки готового лекарственной формы.

При выборе технологии и состава таблеток, содержащих гигроскопичные вещества, существенная роль принадлежит правильному подбору вспомогательных веществ, снижающих гигроскопичность действующего вещества, а также проведению технологических операций, направленных на снижение влагосорбционных свойств таблеток.

С целью уменьшения ошибки эксперимента, сокращения опытов и выбора научно обоснованного состава готовой лекарственной формы был выбран трехфакторный дробный план на основе латинского квадрата 4 × 4. В соответствии с аналогичной разработкой [9] в качестве факторов, влияющих на качество

таблеток, были выбраны: А – вид наполнителя, который определяет массу и внешний вид таблеток; В – вид скользящего вещества, улучшающего сыпучесть пресуемой массы; С – вид связующего вещества, улучшающего прессуемость таблетированной массы, прочность таблеток (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика переменных факторов, влияющих на показатели качества таблеток производного ДЭАЭ

Table 1. Characteristics of the variable factors affecting the quality indicators of DEAE derivative tablets

Уровни	Факторы		
	А	В	С
1	Лактоза (SuperTab® 24 AN)	Кальция стеарат	Kollidon® 90 F
2	МКЦ (VIVAPUR® 112)	Магния стеарат	Kollidon® 25
3	Кальция гидрофосфат (DI-CAFOS® A150)	Аэросил	Kollidon® VA 64
4	Маннитол (Pearlitol® 100 SD)	Тальк	SuperStarch® 200

В качестве критериев оптимизации были выбраны параметры, характеризующие качество таблеток: Y_1 – прочность на раздавливание, Н; Y_2 – время распадаемости таблеток, с; Y_3 – истираемость таблеток, %; Y_4 – количество поглощенной влаги таблетками, %.

Прочность таблеток на раздавливание определяли на тестере Erweka TBH 125 TDP, Германия; распадаемость таблеток определяли на тестере распадаемости таблеток Erweka ZT 221, Германия; истираемость таблеток определяли на тестере истираемости таблеток Erweka TAB 220, Германия; влагопоглощение измеряли по приросту массы таблеток в климатической камере Memmert.

Для проверки значимости факторов, влияющих на показатели качества таблеток, было проведено 16 опытов, предусмотренных матрицей планирования.

Для оптимизации показателей качества таблеток использовали обобщенную функцию желательности Харрингтона [10], выраженную уравнением (1):

$$D = \sqrt[4]{d_1 d_2 d_3 d_4}, \quad (1)$$

где d_i – желательности показателей качества таблеток.

Для построения графика зависимости желательности от значений критериев оптимизации использовали метод количественных оценок с интервалом значений желательностей от 0 до 1. Где значению $d_i = 0$ соответствует наилучшее значение соответствующего оцениваемого показателя качества таблеток, $d_i = 1$ – наихудшему. Промежуточные значения желательностей имеют следующие числовые выражения: (1,00–0,80) – очень хорошо, (0,80–0,63) – хорошо, [0,63–0,37] – удовлетворительно, (0,37–0,20) – плохо, [0,20–0,00] – очень плохо.

Использование данного метода с целью получения интегрального критерия требует первоначального задания границ допустимых значений для всех критериев оптимизации. Ограничения могут быть односторонними (y_{\min} или y_{\max}) или двусторонними (y_{\min} и y_{\max}). При одностороннем ограничении отметке d_i равное 0,37 на шкале желательности соответствует y_{\min} или y_{\max} (задан нижний или верхний предел соответственно), при двустороннем ограничении – и y_{\min} , и y_{\max} [10].

Если ограничение одностороннее ($y < y_{\max}$ или $y < y_{\min}$), то функция желательности выражается уравнением (2):

$$d = e^{-e^{-y}}. \quad (2)$$

Если ограничения двусторонние ($y < y_{\min}$ и $y < y_{\max}$), то функция желательности задается уравнением (3):

$$d' = e^{e^{-|y|^{1/n}}}, \quad (3)$$

где y' – промежуточное значение параметра y при переводе в желательность, определяемое по формуле (4):

$$y' = \frac{2y - (y_{\max} + y_{\min})}{y_{\max} - y_{\min}}, \quad (4)$$

где y – числовое значение оцениваемого фактора; y_{\max} – верхняя граница допустимых значений оцениваемого фактора; y_{\min} – нижняя граница допустимых значений оцениваемого фактора.

Перевод качественных параметров в соответствующие желательности производился для каждого параметра отдельно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции пДЭАЭ показало, что она представляет собой высоко гигроскопичный аморфный порошок белого или светло-желтого цвета без запаха, склонный к образованию агломератов с последующим растеканием, обладающий неудовлетворительными технологическими свойствами. Порошок очень легко растворим в воде; легко растворим в этиловом спирте, диметилформамиде, диметилсульфоксиде; растворим в ацетоне; практически не растворим в эфире петролейном, нормальном гексане, бутилацетате. Фракционный состав субстанции в основном представлен частицами 0,5–1 мм (66,67 %). Насыпная плотность субстанции до уплотнения составляет 0,492 г/мл, после уплотнения – 0,632 г/мл. Коэффициент прессуемости субстанции 0,22. Прессуемость модельных таблеток – 75 Н. Угол естественного откоса (42 ± 2)°. Температура плавления 97–98 °С. Содержание воды не более 0,5 % [11].

При изучении гигроскопичности субстанция пДЭАЭ показала увеличение массы на ($52,570 \pm 0,996$) % за 24 ч и характеризуется как расплывающаяся.

Субстанция пДЭАЭ обладает высокой способностью сорбировать влагу из окружающей среды при том, связываясь с ней, растворяться и переходить в жидкое агрегатное состояние. Данная особенность является критичной при отработке технологии таблетирования и подборе вспомогательных веществ, поэтому нуждается в изучении.

Матрица планирования эксперимента и полученные результаты исследований по оптимизации состава таблеток пДЭАЭ представлены в таблице 2.

С учетом значений общей функции желательности лучший результат показал образец № 4, в состав которого входят маннитол (разбавитель A_4), кальция стеарат (скользящее вещество B_1), частично прежелатинизированный кукурузный крахмал (связующее вещество C_4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, были изучены физико-химические и технологические свойства субстанции пДЭАЭ. Субстанция пДЭАЭ является гигроскопичной, что влияет на разработку технологии таблетирования.

На основании метода математического планирования эксперимента и проведенных исследований был подобран и научно обоснован состав таблеток пДЭАЭ: субстанция пДЭАЭ 60 мг, маннитол, частично прежелатинизированный кукурузный крахмал, кальция стеарат. Средняя масса таблетки 300 мг. Таблеткируемую массу прессовали на лабораторном автоматическом однопуансонном таблеточном прессе C&C 600 Series методом прямого прессования с диаметром матрицы 9 мм. Среднее усилие прессования – 4,5–5,0 кН, скорость прессования – 20–25 таблеток/мин. Полученные таблетки по показателям качества отвечали требованиям ГФ XIV издания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов В. А., Хасанова Д. Р. Ишемический инсульт. М.: МИА. 2012: 288.
2. Стаховская Л. В., Котова С. В. Инсульт. Руководство для врачей. М.: МИА. 2014: 400.
3. Потапов А. А., Крылов В. В., Лихтерман Л. Б., Талыпов А. Э., Гаврилов А. Г., Петриков С. С. Лечение пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Клинические рекомендации. М., 2014: 22.
4. Prince M., Bryce R., Albanese E., Wimo A., Ribeiro W., Ferri C.P. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement.* 2013; 9(1): 63–75. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
5. Оковитый С. В., Шустов Е. Б., Болотова В. Ц., Титович И. А. Нейропротекторное средство на основе бис[2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксубут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия] бутандиоата. Рос. Федерация: патент № 2015118789/152588365. 27.06.2016.
6. Шустов Е. Б., Каркищенко В. Н., Семёнов Х. Х., Оковитый С. В., Болотова В. Ц., Юсковец В. Н. Поиск закономерностей, определяющих антигипоксическую активность соединений с ноотропным и нейропротекторным действием. *Биомедицина.* 2015; 1: 18–23.
7. Оковитый С. В., Радько С. В. Применение сукцинатов в спорте. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2015; 6(92): 59–65.
8. Государственная фармакопея XIV издания.

Таблица 2. Матрица планирования и результаты эксперимента оптимизации показателей качества таблеток пДЭАЭ

Table 2. Planning matrix and results of the optimization experiment of the quality indicators of DEAE derivative tablets

№ состава	Факторы			Y ₁ , H	d ₁	Y ₂ , c	d ₂	Y ₃ , %	d ₃	Y ₄ , %	d ₄	D
	A	B	C									
1	A ₁	B ₁	C ₁	175,7 ± 17,6	0,538	479 ± 9	0,406	0,03	0,994	16,56 ± 0,23	0,006	0,188
2	A ₂	B ₁	C ₂	>300	0,110	>15	0,000	0,06	0,994	14,86 ± 0,50	0,034	0
3	A ₃	B ₁	C ₃	177,6 ± 15,3	0,521	>15	0,000	0,04	0,994	11,74 ± 0,29	0,213	0
4	A ₄	B ₁	C ₄	108,7 ± 14,3	0,418	414 ± 11	0,522	0,01	0,995	13,08 ± 0,41	0,115	0,398
5	A ₁	B ₂	C ₄	76,3 ± 9,6	0,267	559 ± 5	0,261	0,05	0,994	12,98 ± 0,23	0,122	0,303
6	A ₂	B ₂	C ₃	237,4 ± 11,8	0,224	>15	0,000	0,02	0,995	14,14 ± 0,11	0,060	0
7	A ₃	B ₂	C ₁	122,4 ± 13,4	0,521	>15	0,000	0,06	0,994	11,52 ± 0,18	0,232	0
8	A ₄	B ₂	C ₂	187,4 ± 24,7	0,444	546 ± 4	0,284	0,04	0,994	12,40 ± 0,08	0,162	0,377
9	A ₁	B ₃	C ₂	139,6 ± 21,9	0,724	687 ± 12	0,078	0,05	0,994	14,92 ± 0,26	0,033	0,207
10	A ₂	B ₃	C ₁	227,4 ± 23,1	0,254	>15	0,000	0,06	0,994	14,98 ± 0,22	0,031	0
11	A ₃	B ₃	C ₄	38,5 ± 4,6	0,168	354 ± 3	0,618	0,17	0,992	12,34 ± 0,09	0,166	0,362
12	A ₄	B ₃	C ₃	144,9 ± 34,9	0,824	742 ± 16	0,035	0,02	0,995	13,08 ± 0,34	0,115	0,240
13	A ₁	B ₄	C ₃	170,1 ± 10,7	0,595	818 ± 23	0,007	0,02	0,995	13,68 ± 0,22	0,081	0,137
14	A ₂	B ₄	C ₄	84,7 ± 4,3	0,298	>15	0,000	0,19	0,991	12,54 ± 0,09	0,152	0
15	A ₃	B ₄	C ₂	106,6 ± 18,4	0,405	>15	0,000	0,09	0,993	12,12 ± 0,22	0,183	0
16	A ₄	B ₄	C ₁	185,0 ± 10,1	0,461	695 ± 12	0,071	0,01	0,995	12,68 ± 0,26	0,142	0,309

- Холтоев Ф. Т., Файзуллаева Н. С., Усуббаев М. У., Хакимов Х. М. Выбор состава и разработка технологии таблеток сухого экстракта стевии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003; 37(6): 42–45.
- Сосюкин А. Е., Верведа А. Б. Практические аспекты использования функции желательности при проведении психофизиологического обследования персонала аварийно-спасательных формирований. *Профилактическая медицина*. 2015; 16: 872–884.
- Терентьева О. А., Белоусова И. С., Ефремов И. В., Флисюк Е. В. Изучение физико-химических и технологических свойств фармацевтической субстанции на основе бис[2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия] бутандиоата. Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 14–15 ноября. СПб.: Изд-во СПбФУ. 2018: 369–372.
- The State Pharmacopoeia of the Russian Federation (14th) (in Russ.).
- Holtoev F. T., Faizullaeva N. S., Usubbaev M. U., Hakimov H. M. The choice of composition and technology development tablets of dry extract of stevia. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2003; 37(6): 42–45 (in Russ.).
- Sosukin A. E., Verveda A. B. Practical aspects of using the desirability function for a psychophysiological examination of the personnel of search-and-rescue detachments. *Preventive medicine*. 2015; 16: 872–884 (in Russ.).
- Terenteva O. A., Belousova I. S., Efremov I. V., Flisyuk E. V. Study of the physicochemical and technological properties of a pharmaceutical substance based on bis[2-[(2E)-4-hydroxy-4-oxobut-2-enoyloxy]-N,N-diethylethanamine] butanedioate. The materials of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation «Innovations in the health of the nation», St. Petersburg, November 14–15. SPb.: Publishing house SPHFU. 2018: 369–372. (in Russ.)

REFERENCES

- Parfenov V. A., Hasanov D. R. Ischemic stroke. M.: MIA. 2012: 288 (in Russ.).
- Stahovskaya L. V., Kotova S. V. Stroke. A guideline for doctors. M.: MIA. 2014: 400 (in Russ.).
- Potapov A. A., Krylov V. V., Lihterman L. B., Talipov A. E., Gavrilov A. G., Petrikov S. S. Treatment of victims with severe traumatic brain injury. Clinical guidelines. M.: 2014; 22 (in Russ.).
- Prince M., Bryce R., Albanese E., Wimo A., Ribeiro W., Ferri C.P. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement*. 2013; 9(1): 63–75. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
- Okovity S. V., Shustov E. B., Bolotova V. Ts., Titovich I. A. Neuroprotective agent based bis[2- [(2E)-4-hydroxy-4-oxobut-2-enoyloxy]-N,N-diethylethanamine] butanedioate. Grew up. Federation: Patent No. 2015118789/152588365. 06/27/2016 (in Russ.).
- Shustov E. B., Karkischenko V. N., Semenov H. H., Okovity S. V., Bolotova V. C., Yuskovec V. N. Search of regularities, determining antihypoxic activity of the compounds with nootropic and neurotropic action. *Biomedicine*. 2015; 1: 18–23 (in Russ.).
- Okovity S. V., Radko S. V. The application of succine in sports. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. 2015; 6(92): 59–65 (in Russ.).