

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-23-28>
УДК 615.014.21



Оригинальная статья/Research article

Разработка таблеток, содержащих гигроскопичное активное вещество, с применением твердых дисперсий

О. А. Терентьева^{1,2*}, В. А. Вайнштейн¹, Е. В. Флисюк¹, Ю. Э. Генералова¹

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

2 – ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева» Российской академии наук (ИМЧ РАН), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9

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

Статья получена: 13.01.2020. Статья принята к печати: 17.02.2020

Резюме

Введение. Черепно-мозговая травма представляет собой повреждение черепа и внутримозгового содержимого под влиянием механического воздействия. ЧМТ является одной из основных причин смерти и инвалидизации среди молодежи и представляет собой важную медико-социальную проблему. Поэтому задача разработки новых более эффективных ноотропных и антиастенических препаратов в рамках восстановительной неврологии рассматривается как одна из приоритетных задач медицинской науки в России.

Цель. Разработать состав и технологию таблеток, содержащих гигроскопичное вещество, используя твердые дисперсии.

Материалы и методы. Фармацевтическая субстанция производного диэтиламиноэтанола, обладающая антигипоксическим, нейропротекторным, адаптогенным и антиоксидантным действиями, представляет собой гигроскопичный порошок. В качестве матрицы для создания твердой дисперсии был выбран ПЭГ 6000. Твердую дисперсию получали двумя способами – сплавлением и экструзией горячего расплава. Технологические свойства гранулята и показатели качества таблеток определяли по методикам, описанным в ГФ XIV.

Результаты и обсуждение. Лактоза, введенная в сплав пДЭАЭ-ПЭГ, позволяет улучшить технологические свойства гранулята, что облегчает процесс таблетирования и обеспечивает хорошие показатели качества таблеток.

Заключение. Использование ПЭГ 6000 в качестве матрицы для гигроскопичной субстанции пДЭАЭ позволило снизить его влагопоглощающую способность. Увеличение содержания ПЭГ не приводило к значительному изменению кинетики высвобождения пДЭАЭ из таблеток.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейропротекторное средство, таблетки, твердые дисперсии, гигроскопичность.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. В. А. Вайнштейн разработал модель эксперимента. О. А. Терентьева выполнила эксперимент. Ю. Э. Генералова определяла количественное содержание действующего вещества методом ВЭЖХ. 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.

Для цитирования: Терентьева О. А., Вайнштейн В. А., Флисюк Е. В., Генералова Ю. Э. Разработка таблеток, содержащих гигроскопичное активное вещество, с применением твердых дисперсий. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020; 9(1): 23–28.

Tablet Development for a Hydroscopic Drug Using Solid Dispersion

Oksana A. Terenteva^{1,2*}, Viktor A. Vainshtein¹, Elena V. Flisyuk¹, Yuliya E. Generalova¹

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

2 – N. P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, 9 Akad. Pavlova str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

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

Received: 13.01.2020. Accepted: 17.02.2020

Abstract

Introduction. Traumatic brain injury is a damage to the brain from an external mechanical force, possibly leading to permanent or temporary impairment of cognitive, physical, and psychosocial functions. It is a leading cause of death and disability among children and young adults. In connection with the above, the objective of developing new, more effective nootropic and antiasthenic drugs in the framework of restorative neurology is considered as one of the priority tasks of medical science in Russia.

Aim. Development the composition and technology of tablets containing a hygroscopic substance using solid dispersions.

Materials and methods. The pharmaceutical substance of a diethylaminoethanol derivative having antihypoxic, neuroprotective, adaptogenic and antioxidant effects is a hygroscopic powder. PEG 6000 was chosen as a matrix for solid dispersion production. Solid dispersions were obtained by high shear mixing and hot-melt extrusion. The technological properties of granulate and the quality indicators of the tablets were determined according to the methods described in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (14th edition).

Results and discussion. The lactose mixed with the DEAE-PEG composition alloy improve the technological properties of granulate.

Conclusion. A decrease water-absorbing ability of DEAE was achieved using PEG 6000 as a matrix carrier. The increase PEG content did not lead to a significant change in the kinetics of the release of DEAE from tablets.

Keywords: traumatic brain injury, neuroprotective agent, tablets, solid dispersion, hygroscopicity.

Conflict of interest: no conflict of interest.

© Терентьева О. А., Вайнштейн В. А., Флисюк Е. В., Генералова Ю. Э., 2020

© Terenteva O. A., Vainshtein V. A., Flisyuk E. V., Generalova Yu. E., 2020

Contribution of the authors. Victor A. Vainshtein developed the experiment. Oksana A. Terenteva carried out the experiment. Yuliya E. Generalova determined the concentration of the DEAE by HPLC. 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.

For citation: Terenteva O. A., Vainshtein V. A., Flisyuk E. V., Generalova Yu. E. Tablet development for a hydroscopic drug using solid dispersion. *Drug development & registration*. 2020; 9(1): 23–28.

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой повреждение черепа и внутричерепного содержимого под влиянием механического воздействия. ЧМТ является одной из основных причин смерти и инвалидности среди молодежи [1] и представляет собой важную медико-социальную проблему. Эффективная нейропротекторная терапия для пациентов с ЧМТ вышла на первый план среди факторов, которые могут привести к положительным результатам у пациентов с тяжелыми травмами. Поэтому задача разработки новых более эффективных ноотропных и антиастенических препаратов в рамках восстановительной неврологии рассматривается как одна из приоритетных задач медицинской науки в России.

Новое производное диэтиламиноэтанола (пДЭАЭ) (бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоат) [2] (рисунок 1) обладает антигипоксическим, нейропротекторным, адаптогенным и антиоксидантным действиями, которые были подтверждены *in vivo* [3–5]. Соединение обладает низкой токсичностью и высокой эффективностью. Производное ДЭАЭ представляет собой белый или светло-желтый аморфный порошок без запаха. Обладает высокой способностью поглощать влагу из окружающей среды, переходя в жидкое агрегатное состояние. При изучении гигроскопичности пДЭАЭ показало прирост массы на $(52,570 \pm 0,996) \%$ через 24 часа при $25 \text{ }^\circ\text{C}$ и относительной влажности 80% [6]. Согласно Европейской фармакопеи субстанция характеризуется как расплывающаяся.

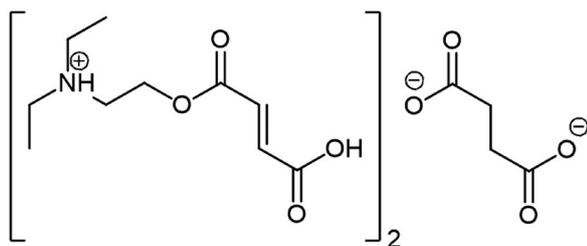


Рисунок 1. Структурная формула бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата

Figure 1. The structural formula of bis{2-[(2E)-4-hydroxy-4-oxobut-2-enoyloxy]-N,N-diethylethanamino} butandioate

Целью данного исследования была разработка состава и технологии таблеток пДЭАЭ. Субстанция обладает высокой гигроскопичностью, что неблагоприятно сказывается на стабильности готовых лекарственных препаратов, поэтому необходимо было предпринять меры по снижению его неудовлетворительных свойств. Применение твердых дисперсий рассматривалось как способ снижения гигроскопичности пДЭАЭ. Предполагалось, что молекулы пДЭАЭ, заключенные в полимерную матрицу, будут иметь более низкое значение поглощения влаги, что упростит процесс таблетирования и увеличит стабильность и срок годности препарата.

В качестве полимерной матрицы использовали полиэтиленгликоль 6000 (ПЭГ 6000).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата был синтезирован в Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете на кафедре органической химии (Санкт-Петербург, Россия). Полиэтиленгликоль 6000 фирмы Clariant (Зульцбах, Германия), безводная лактоза (SuperTab® 24AN) и частично прежелатенизированный кукурузный крахмал SuperStarch® 200, DFE Pharma были предоставлены фирмой «ФармВилар».

Методы

1. Приготовление композиции пДЭАЭ-ПЭГ

Для получения расплава в выпарительной чашке на водяной бане расплавляли ПЭГ 6000 и добавляли в него предварительно высушенный в эксикаторе над силикагелем порошок пДЭАЭ, тщательно перемешивая. Полученную однородную массу выливали на металлическую поверхность струей и охлаждали при комнатной температуре до полного затвердевания. Застывшую массу протирали через сито с диаметром отверстий 2,0 мм. Состояние полученного гранулята оценивали визуально. Составы и технологические параметры смесей (№ 1–4) приведены в таблице 1.

Таблица 1. Составы и технологические параметры смесей № 1–11

Table 1. The compositions of the mixtures and technological parameters

Состав №	Соотношение (г/г)			Т, °С	Диаметр сита, мм	Скорость вращения шнеков, об/мин
	пДЭАЭ	Лактоза	ПЭГ			
1	1	–	4	80	2,0	–
2	1	–	3	80	2,0	–
3	1	–	2	80	2,0	–
4	1	–	1	80	2,0	–
5.1	1	2	1	80	1,0	–
6.1	1	3	2	80	1,0	–
7.1	1	4	3	80	1,0	–
8.1	1	5	4	80	2,0	–
9.1	1	5	1	80	1,0	–
10.1	1	5	2	80	1,0	–
11.1	1	5	3	80	1,4	–
8.2	1	5	4	60	2,0	20
9.2	1	5	1	80	2,0	20
10.2	1	5	2	80	2,0	20
11.2	1	5	3	80	2,0	20

2. *Приготовление композиции ДЭАЭ-ПЭГ-Лак смешиванием с высоким усилием сдвига*

Лактозу, ПЭГ, пДЭАЭ в необходимых количествах в ступке с пестиком помещали в сушильный шкаф (80 °С) до полного расплавления. Полученные смеси (№ 5.1–11.1) тщательно перемешивали и протирали через сито. Полученный гранулят хранили в холодильнике при температуре 4–6 °С. Составы и технологические параметры смесей (№ 5-11) приведены в таблице 1.

3. *Приготовление композиции ДЭАЭ-ПЭГ-Лак методом экструзии горячего расплава*

Смесь сухих веществ, содержащих субстанцию пДЭАЭ, лактозу и ПЭГ, предварительно смешивали в аппарате типа «пьяная бочка» в течение 15 минут при скорости вращения 30 об/мин для достижения однородного перемешивания. Полученную сухую смесь загружали в питательный бункер лабораторного двухшнекового экструдера (Thermo Fisher Haake MiniCTW, Германия). Экструзию проводили без пластины для крепления матрицы (d = 2,0 мм) при одинаковой скорости вращения шнеков и температурах. Экструдат измельчали в шаровой мельнице и просеивали через сито 2,0 мм. Полученный гранулят хранили в холодильнике при температуре 4–6 °С. Состав смесей № 8.2–11.2 и технологические параметры процесса экструзии приведены в таблице 1.

4. *Процесс таблетирования*

Подходящие для прессования грануляты смешивали с вспомогательными веществами (89 % гранулята, 10 % прежелатинизированного крахмала, 1 % стеарата магния) (таблица 2) и прессовали таблетки массой 300 мг на лабораторном автоматическом однопунсонном таблеточном прессе (C&C 600 Series, Китай) с диаметром матрицы 9 мм.

5. *Исследование высвобождения пДЭАЭ*

Скорость высвобождения пДЭАЭ из таблеток определяли на приборе для теста «Растворение» DT 626 (ERWEKA GmbH, Германия), аппарат II «Лопастная мешалка». Испытание проводили при (37 ± 1) °С со скоростью вращения мешалки 50 об/мин, среда растворения – вода очищенная объемом 900 мл. Через заданные интервалы времени пробы объемом 10 мл отбирали из среды растворения и заменяли таким же объемом растворителя. Образцы фильтровали через мембранный фильтр (RC) с диаметром пор 0,45 мкм и без разбавления переносили в виалу хроматографа.

Таблица 2. Состав таблетлируемых смесей № 8–11

Table 2. The content of excipients and the DEAE in the compositions № 8–11 for tableting process

Вещества		Состав №			
		8.1/8.2	9.1/9.2	10.1/10.2	11.1/11.2
Содержание в таблетке, %					
Гранулят	пДЭАЭ	8,9	12,7	11,1	9,9
	ПЭГ 6000	35,6	12,7	22,3	29,7
	Лактоза	44,5	63,6	55,6	49,4
Крахмал		10	10	10	10
Магния стеарат		1	1	1	1
Итого:		100	100	100	100

Для определения количества действующего вещества, перешедшего в среду растворения, использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). ВЭЖХ проводилась с использованием системы хроматографии на микроколонках «Милихром А-02» (Россия), состоящей из двух насосов и УФ-детектора. Разделение осуществляли с использованием колонки ProntoSIL C18 (2,0 × 70 мм, 5 мкм). Система анализа данных состояла из программного обеспечения «АльфаХром» (Россия). Подвижная фаза для изократического элюирования состояла из системы двух растворителей: растворитель А (0,2 М LiClO₄, 0,005 М HClO₄, водный раствор) и растворитель В (ацетонитрил). Изократическое элюирование осуществляли с помощью 10 % (мл/мл) растворителя В. Скорость потока составляла 0,1 мл/мин. Разделение проводили при 40 °С, УФ-детекция при 210 нм. Расчёт количественного содержания основного компонента в анализируемом растворе проводили методом градуировочного графика. Процент высвобождения основного вещества (X, %) рассчитывали по формуле (1):

$$X = \frac{T_{grad} \times V_{cp} \times 100}{L \times 1000 \times \omega} = \frac{T_{grad} \times 900 \times 100}{60 \times 1000 \times \omega} = \frac{T_{grad} \times 1,5}{\omega}, \quad (1)$$

где T_{grad} – концентрация анализируемого раствора, определённая по градуировочной прямой, мкг/мл; V_{cp} – объём среды растворения, мл; L – заявленное содержание пДЭАЭ, мг; ω – массовая доля пДЭАЭ в фармацевтической субстанции.

Типичная хроматограмма представлена на рисунке 2.

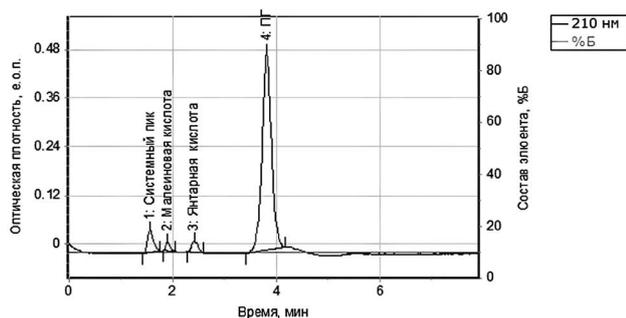


Рисунок 2. Типичная хроматограмма испытуемого раствора таблеток пДЭАЭ при проведении теста «Растворение»

Figure 2. A typical chromatogram of a test solution of DEAE tablets during the Dissolution test

Высвобождение действующего вещества в среду растворения рассчитывали как процент растворенного вещества по отношению к начальной концентрации в таблетке.

б. Исследование свойств гранулята и качества таблеток

Технологические свойства гранулята: размер частиц [ситовой анализ; электромагнитный ситовой шейкер RP 200N (CISA, Испания)], сыпучесть [тестер сыпучести GT D-63150 (ERWEKA, Германия)], насыпная плотность [тестер насыпной плотности SVM 221 (ERWEKA, Германия)], прессуемость [тестер твердости таблеток ТВН 125 TDP (ERWEKA, Германия)] – определяли по методикам, описанным в ГФ XIV [7].

Изучение гигроскопичности таблеток проводили в климатической камере НРР 110 (Mettmert, Германия) при постоянной температуре 25 °С и относительной влажности 80 % в течение 24 ч. Величину влагопоглощения (W) рассчитывали в % по формуле (2):

$$W = \frac{m_x - m_0}{m_0} \cdot 100 \%, \quad (2)$$

где m_0 – начальная масса образца, г; m_x – масса образца через 24 ч, г.

Прочность на раздавливание [тестер твердости таблеток ТВН 125 TDP (ERWEKA, Германия)], истираемость [тестер истираемости таблеток ТАВ 220 (ERWEKA, Германия)] и распадаемость таблеток [тестер распадаемости таблеток ЗТ 221 (ERWEKA, Германия)] определяли в соответствии с требованиями ГФ XIV [7] к качеству таблеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гранулы № 1–4, полученные сплавлением пДЭАЭ с ПЭГ, были очень пластичными и непригодными для процесса таблетирования. Чтобы увеличить хрупкость

и сыпучесть гранул необходимо было добавить в сплав наполнитель. В качестве наполнителя была выбрана специально разработанная для гигроскопичных фармацевтических веществ безводная лактоза (SuperTab® 24AN, DFE Pharma).

Композиции с добавлением лактозы № 5.1–7.1 прилипали к пуансонам таблеточного пресса, что делало процесс прессования невозможным.

Перспективными для процесса прессования оказались составы № 8–11, полученные в смесителе и экструдере. В связи с этим были изучены их технологические свойства (таблица 3).

Более удовлетворительными технологически свойствами обладали составы, полученные смешением с усилием сдвига. Несмотря на лучшую сыпучесть составов, полученных методом экструзии горячего расплава, они имели более крупные частицы, что приводило к расслоению смеси для таблетирования.

Полученные таблетки имели белый цвет, гладкую поверхность, глянцевый блеск и были исследованы по показателям качества, таким как прочность на сжатие, истираемость, распадаемость, гигроскопичность (таблица 4). Все составы таблеток соответствовали заданным параметрам качества.

Профили высвобождения пДЭАЭ из таблеток приведены на рисунке 3. Анализ профилей высвобождения показал, что концентрация пДЭАЭ более 75 % была достигнута во всех таблетках через 45 минут.

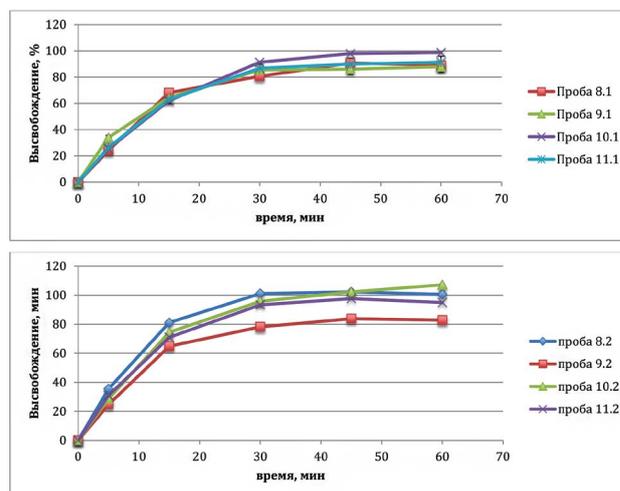


Рисунок 3. Профили высвобождения пДЭАЭ из таблеток составов № 8–11

Figure 3. Comparative dissolution profiles of different formulations of the DEAE in water at 37 °C from tablets № 8–11

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Было выбрано два метода получения твердой дисперсии пДЭАЭ с ПЭГ: сплавление ингредиентов и экструзия горячего расплава.

Таблица 3. Технологические свойства гранулятов № 8.1–11.1, 8.2–11.2

Table 3. Technological properties of granulate № 8.1–11.1, 8.2–11.2

Параметр	Состав №			
	8.1	9.1	10.1	11.1
Сыпучесть, г/сек	0,108 ± 0,003	0,104 ± 0,003	0,184 ± 0,007	0,103 ± 0,002
Насыпная плотность до/ после уплотнения, г/мл	0,650 ± 0,019/ 0,766 ± 0,034	0,426 ± 0,017/ 0,571 ± 0,018	0,454 ± 0,022/ 0,609 ± 0,024	0,525 ± 0,016/ 0,661 ± 0,026
Индекс Карр, %	15,14	25,39	25,45	20,57
Пористость	0,23	0,60	0,56	0,39
Коэффициент Хауснера	1,18	1,34	1,34	1,26
Фракционный состав, %				
x > 2,0	2,88	0	0,01	0,07
2,0 > x > 1,0	53,66	0,28	2,10	49,91
1,0 > x > 0,5	20,12	13,0	52,76	31,03
0,5 > x	23,34	86,72	45,13	18,99
Параметр	Состав №			
	8.2	9.2	10.2	11.2
Сыпучесть, г/сек	0,215 ± 0,009	0,238 ± 0,007	0,233 ± 0,007	0,240 ± 0,008
Насыпная плотность до/ после уплотнения, г/мл	0,711 ± 0,021/ 0,797 ± 0,032	0,665 ± 0,020/ 0,786 ± 0,028	0,725 ± 0,026/ 0,790 ± 0,032	0,713 ± 0,026/ 0,795 ± 0,033
Индекс Карр, %	10,79	15,39	8,23	10,31
Пористость	0,15	0,23	0,11	0,14
Коэффициент Хауснера	1,12	1,18	1,09	1,12
Фракционный состав, %				
x > 2,0	4,45	5,43	6,29	3,97
2,0 > x > 1,0	64,91	66,95	58,97	65,49
1,0 > x > 0,5	15,35	10,09	17,60	16,99
0,5 > x	15,29	17,53	17,14	13,55

Таблица 4. Показатели качества таблеток пДЭАЭ

Table 4. Quality parameters of DEAE tablets

Показатель	Состав			
	8.1	9.1	10.1	11.1
Диаметр, мм	9,03 ± 0,03	9,01 ± 0,06	9,04 ± 0,05	9,01 ± 0,06
Толщина, мм	4,40 ± 0,05	4,25 ± 0,18	4,30 ± 0,03	4,34 ± 0,05
Средняя масса, г	0,3035 ± 0,0031	0,3022 ± 0,0034	0,3056 ± 0,0025	0,3026 ± 0,0036
Распадаемость, мин	12,6 ± 0,6	10,3 ± 0,3	12,5 ± 0,4	13,3 ± 1,7
Прочность на сжатие, Н	76,4 ± 8,0	97,6 ± 6,5	104,2 ± 6,6	82,0 ± 15,4
Истираемость, %	0	0,05	0,24	0,44
Влагопоглощение W, %	16,3 ± 0,5	17,3 ± 1,4	16,9 ± 0,2	14,7 ± 0,5
Показатель	Состав			
	8.2	9.2	10.2	11.2
Диаметр, мм	8,90 ± 0,05	8,92 ± 0,01	9,02 ± 0,01	8,93 ± 0,12
Толщина, мм	4,18 ± 0,05	4,14 ± 0,07	4,32 ± 0,07	4,25 ± 0,11
Средняя масса, г	0,2974 ± 0,0042	0,3054 ± 0,0047	0,3029 ± 0,0042	0,3044 ± 0,0055
Распадаемость, мин	14,3 ± 0,8	12,6 ± 1,2	13,0 ± 0,7	14,3 ± 1,4
Прочность на сжатие, Н	57,4 ± 7,9	68,6 ± 10,1	80,7 ± 7,8	61,7 ± 19,5
Истираемость, %	2,26	0,16	0,82	0,51
Влагопоглощение W, %	16,4 ± 0,9	15,8 ± 0,9	15,5 ± 0,1	15,9 ± 0,8

Лактоза, введенная в сплав пДЭАЭ-ПЭГ, позволяет улучшить технологические свойства гранулята, что облегчает процесс таблетирования и обеспечивает хорошие показатели качества таблеток.

Использование ПЭГ 6000 в качестве матрицы для гигроскопичной субстанции пДЭАЭ позволило значительно снизить его влагопоглощающую способность, что положительно сказалось на увеличении стабиль-

ности и срока годности лекарственного препарата (2 года). Увеличение содержания ПЭГ не приводило к значительному изменению кинетики высвобождения пДЭАЭ из таблеток.

Однако, несмотря на то, что лучшими технологическими свойствами обладал гранулят, полученный методом смешения; гранулят, полученный методом экструзии, показал меньший прирост массы при изучении гигроскопичности таблеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смычек В. Б., Пономарева Е. Н. Черепно-мозговая травма: медицинская и социальная проблема. *Медицинские новости*. 2011; 12: 6–8.
2. Оковитый С. В., Шустов Е. Б., Болотова В. Ц., Титович И. А. Нейропротекторное средство на основе бис{2-[(2E)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилокси]-N,N-диэтилэтанаминия} бутандиоата. *Рос. Федерация: патент № 2015118789/152588365*. 27.06.2016.
3. 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.
4. Оковитый С. В., Радько С. В. Применение сукцинатов в спорте. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015; 6(92): 59–65.
5. Титович И. А., Болотова В. Ц. Экспериментальное изучение антигипоксической активности нового производного аминокэтанола. *Биомедицина*. 2016; 2: 77–83.
6. 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-оксо-

бут-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 СПбХФУ. 2018: 369–372.

7. Государственная фармакопея XIV издания.

REFERENCES

1. Smichek V. B., Ponomareva E. N. Traumatic brain injury: a medical and social problem. *Medical news*. 2011; 12: 6–8 (in Russ.).
2. Okovity S. V., Shustov E. B., Bolotova V. Ts., Titovich I. A. Neuroprotective agent based on bis{2-[(2E)-4-hydroxy-4-oxobut-2-enoyloxy]-N,N-diethylethanamino} butanedioate. *Russian Federation: Patent No. 2015118789/152588365*. 06/27/2016 (in Russ.).
3. 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.).
4. 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.).
5. Titovich I. A., Bolotova V. Ts. Experimental study of antihypoxic activity of a new derivative aminoethanol. *Biomedicine*. 2016; 2: 77–83 (in Russ.).
6. 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-diethylethanamium} 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.).
7. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation (14th edition) (in Russ.).