

# Конденсированные среды и межфазные границы

## Оригинальные статьи

DOI: <https://doi.org/10.17308/kcmf.2020.22/2999>

Поступила в редакцию 05.06.2020

Принята к публикации 15.08.2020

Опубликована онлайн 30.09.2020

ISSN 1606-867X

eISSN 2687-0711

УДК 615.453.4.014.6

## Твердые лекарственные формы ноотропного действия на основе пантогама и янтарной кислоты

© 2020 Д. А. Сливкин<sup>a</sup>, Ю. А. Полковникова<sup>✉b</sup>, А. И. Сливкин<sup>b</sup>, А. С. Беленова<sup>b</sup>, С. Н. Сулина<sup>a</sup>, А. А. Кащавцева<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Российский университет дружбы народов,  
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Российская Федерация

<sup>b</sup>Воронежский государственный университет,  
Университетская пл., 1, Воронеж 394018, Российская Федерация

### Аннотация

В последние годы высокими темпами проводятся исследования, связанные с поиском и изучением механизма действия новых и применяющихся в медицине ноотропных средств. Представляют интерес исследования, связанные с поиском новых комбинированных лекарственных средств ноотропного действия на основе субстанций D-гамма-пантотената кальция и янтарной кислоты, обладающих нейрометаболическими, атигипоксическими и адаптогенными свойствами. Целью настоящего исследования являлись разработка и обоснование оптимальных составов и технологий изготовления таблеток, обладающих ноотропным действием, и стандартизация предложенных лекарственных форм, содержащих пантогам и янтарную кислоту.

Способ приготовления таблеточной смеси: все компоненты отвешивали в необходимом количестве, в ступку вносили пантогам, затем янтарную кислоту и растирали до однородного белого порошка. Прессование таблеток проводили на ручном прессе при давлении 120 мн/м<sup>2</sup>. Нанесение покрытия осуществлялось на лабораторной установке псевдооживленного слоя с одной форсункой в перфорированном барабане объемом 1000 мл. Полученные таблетки оценивали согласно требованиям по Государственной Фармакопее XIII, XIV. Сравнение таблеток пантогама с янтарной кислотой, полученных методом прямого прессования и влажного гранулирования, показало, что метод прямого прессования позволяет получать таблетки с хорошими физико-механическими показателями и биодоступностью. Для количественного определения пантогама в таблетках разработаны методики, основанные на кислотно-основном титровании, спектрофотометрическом определении. Проведена валидация методики количественного определения янтарной кислоты в лекарственных формах.

На основании изучения физико-химических, технологических свойств субстанций и вспомогательных веществ обоснованы и разработаны составы и технология получения таблеток, содержащих пантогам и янтарную кислоту. Установлено, что при совместном присутствии пантогама и янтарной кислоты в таблетках происходят твердофазные взаимодействия. Разработаны методы качественного и количественного анализа лекарственных форм, содержащих пантогам, янтарную кислоту, основанные на комплексонометрическом титровании и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Процедура валидации определения янтарной кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в разработанных лекарственных формах показала обоснованность предложенной методики.

**Ключевые слова:** пантогам, янтарная кислота, таблетки, комплексонометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидация.

**Для цитирования:** Сливкин Д. А., Полковникова Ю. А., Сливкин А. И., Беленова А. С., Сулина С. Н., Кащавцева А. А. Твердые лекарственные формы ноотропного действия на основе пантогама и янтарной кислоты. *Конденсированные среды и межфазные границы*. 2020; 22(3): 388–396. DOI: <https://doi.org/10.17308/kcmf.2020.22/2999>

✉ Полковникова Юлия Александровна, e-mail: [juli-polk@mail.ru](mailto:juli-polk@mail.ru)



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

## 1. Введение

Сосудистые заболевания головного мозга продолжают оставаться острой медико-социальной проблемой современного общества [1–3]. Фармакологическая коррекция мозгового кровообращения является актуальной проблемой современной медицины, так как в основе значительного числа церебральных заболеваний лежат факторы сосудистого генеза, а сами заболевания сопровождаются утратой работоспособности, инвалидизацией и смертностью [4–7]. В настоящее время большое внимание фармацевтической науки и в частности фармацевтической технологии уделяется поиску и созданию лекарственных средств, повышающих устойчивость мозга и нервной системы к воздействию повреждающих факторов, улучшающих умственную деятельность, активизирующих память и процессы обучения, защищающих нейроны мозга от преждевременной нейродеградации, отодвигающих старческий склероз [8–11]. В ряду нейротропных средств очень важное место занимают ноотропные лекарственные препараты (ЛП), успешно применяющиеся при лечении психоневрологических расстройств у взрослых и детей [12–15].

К числу препаратов, применяющихся в психоневрологии, относится пантогам – кальциевая соль D-гомпантотеновой кислоты, который успешно используется как ноотропное средство в педиатрии при задержке развития, осложнённых формах олигофрении, гиперкинетических расстройствах, эпилепсии, неврозоподобных нарушениях, для лечения посттравматического синдрома и др. [16]. Нейрометаболическое действие пантогама заключается в нормализации энергетических процессов метаболизма гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной системе, улучшении кровообращения мозга [17]. Нейротрофическая активность связана с улучшением утилизации глюкозы, стимуляции синтеза РНК, белка, АТФ в нейронах. Нейропротекция обусловлена повышением устойчивости нервных клеток к гипоксии и ишемии, а также снижением уровня холестерина в крови [18].

К числу ноотропных лекарственных средств (ЛС) можно отнести янтарную кислоту (ЯК). Антигипоксическое действие ЯК сопряжено с её способностью интенсифицировать утилизацию кислорода тканями и восстановление НАД – зависимого клеточного дыхания. Антистрессорный и ноотропный эффект ЯК обусловлены её влиянием на транспорт медиаторных аминокислот и увеличением содержания в мозге

гамма-аминомасляной кислоты путём активации шунта Робертса. За счёт быстрого окисления ЯК сукцинатдегидрогеназой ускоряется ресинтез АТФ клетками, увеличивается концентрация восстанавливаемого глутатиона, усиливается устойчивость митохондрий к пероксидной деградации. ЯК способна существенно интенсифицировать диффузию кислорода в различные ткани, органы, стимулируя клеточное дыхание в условиях стресса и гипоксии [19]. Данное соединение проявляет также кардиотропное, антиоксидантное, детоксикационное и адаптогенное действие [20].

Уникальность фармакологических свойств пантогама и янтарной кислоты обуславливают целесообразность и перспективность разработки новых эффективных и более удобных для педиатрии лекарственных форм на их основе. Потенцирование по основным направлениям действие пантогама и ЯК на организм должно усилить фармакотерапевтический ноотропный эффект.

Целью настоящего исследования являлись экспериментальная разработка и научное обоснование оптимальных составов и технологий изготовления таблеток, обладающих ноотропным действием, и стандартизация предложенных лекарственных форм (ЛФ), содержащих пантогам и ЯК.

## 2. Экспериментальная часть

При создании таблеток в эксперименте использовали субстанции пантогам (производитель ФГУП «СКТБ «технолог» Минобразования России-ФСП 42-0348395903), субстанции янтарной кислоты (производитель ООО «Полисинтез», Россия-ФСП 42-0009-00), а также вспомогательные вещества, которые зарегистрированы в РФ и соответствовали по качественным показателям и количественному содержанию требованиям нормативной документации Российских и зарубежных производителей.

Способ приготовления таблеточной смеси: все компоненты отвешивали в необходимом количестве, в ступку вносили пантогам, затем ЯК и растирали до однородного белого порошка.

Нанесение покрытия осуществлялось на лабораторной установке псевдооживленного слоя с одной форсункой в перфорированном барабане объёмом 1000 мл. В качестве плёнкообразователя использовался товарный сонометр этилакрилата с метакриловой кислотой: колликут МАЕ 100 (Kollicoat МАЕ 100). После проведенных экспериментов оптимальным найден следую-

ший состав плёночного покрытия: сополимера колликут МАЕ 100 – 5 %, пропиленгликоль (пластификатор) 0.9 %, титана диоксид (фотопротектор) – 2.30 % и спирт этиловый до 100 %, вязкость  $\eta_{\text{отн}} = 1.98$ . В ходе эксперимента подобраны оптимальные параметры установки и процесса: величина загрузки барабана – 30 %, скорость вращения барабана – 77 об/мин, скорость подачи суспензии – 20 мл/мин, периодичность напыления раствора – суспензии – 2.0 мл через 2.5 мин, давление подачи раствора 2 кгс/см<sup>2</sup>, температура вдуваемого воздуха – 75–80 °С.

Для идентификации ЛВ использована ИК-спектроскопия [21, 22]. Спектры сняты на приборе Vertex 70 фирмы Bruker. Количественное определение ЯК в таблетках проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе Agilent 1100, снабженном многоволновым детектором с диодной матрицей. Колонка с обращённой фазой (Zerbach Extend-c18), размер колонки 2×150 мм, сорбент с размером частиц 5 мкм [23]. Детектирование в диапазоне длин волн 190–950 нм. Температура термостатирования колонки 35±0.3 °С, объём вводимой пробы 20 мкл. Содержание ЯК рассчитывали, исходя из площадей пиков на хроматограммах рабочего стандартного образца и испытуемых ЛФ.

Технологические и биофармацевтические исследования субстанций, смесей со вспомогательными веществами проводили на базе ЦКП РУДН с использованием тестеров для определения плотности порошков (прибор Erweka «SVM 102»), тестера для определения характеристик гранулята (прибор Erweka «GT»), аналитической просеивающей машины (Retsch «AS 200»), системы распадаемости (прибор Sotax «DT-2»), прибора для контроля растворения твёрдых ЛФ (Distek «Evolution 6100»). Микробиологические исследования проводили на базе микробиологической лаборатории государственного унитарного предприятия «Воронежфармация».

### 3. Результаты и обсуждение

#### 3.1. Разработка состава таблеток, содержащих композицию пантогам – янтарная кислота

Таблеточная смесь пантогама с ЯК имеют белый цвет, кисловатый вкус. Экспериментально установленные технологические свойства смеси представлены в табл. 1.

С целью разработки технологии получения таблеток-ядер пантогама с ЯК были созданы шесть модельных смесей с использованием различных комбинаций вспомогательных веществ (табл. 2).

Гранулят оценивался по оптимальным технологическим характеристикам (табл. 3). Из таблицы видно, что составы с применением 5 % крахмального клейстера, дают недостаточно прочные гранулы (отсев 27–30 %, прессуемость 42.1–50.0). Гранулят состава № 6 даёт наименьшее количество отсева, обладает лучшей сыпучестью (11.2 г/с), достаточно высокой прессуемостью (84 %).

Прессование таблеток проводили на ручном прессе при давлении 120 мн/м<sup>2</sup> Технологические характеристики полученных гранулятов и таблеток, свидетельствуют, что состав № 6 даст более прочные таблетки, обладающие оптимальной распадаемостью (10.5 мин). Средняя масса таблеток 0.20 г.

Оценивалась динамика высвобождения пантогама и ЯК из полученных таблеток состава № 6 на приборе Erweka «SVM 102». Данные по тесту «растворение» представлены в табл. 4.

Полученные таблетки соответствуют фармакопейным требованиям по ГФ XIII, ГФ XIV.

С целью сравнения качественных характеристик твёрдых лекарственных форм новой композиции, содержащей пантогам и ЯК, оптимизации составов и условий изготовления таблетированной лекарственной формы проведены исследования по разработке таблеток прямым прессованием смеси.

**Таблица 1.** Технологические характеристики субстанций и их смеси

Наименование измеряемого показателя	Характеристики компонентов		
	Янтарная кислота	Пантогам	Смесь пантогама и янтарной кислоты
Сыпучесть, г/см	12.2	7.8	11.58
Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>	0.65	0.91	0.6
Прессуемость, Н	52	Не прессуется	46
Угол естественного откоса, °	32	50	39
Остаточная влажность, %	3.1	2.2	3.7

**Таблица 2.** Состав модельных смесей таблеток пантогама с янтарной кислотой

Название компонента	Количество компонентов в составах на одну таблетку, г					
	1	2	3	4	5	6
<b>Субстанции</b>						
Пантогам	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Янтарная кислота	0.05	0.07	0.04	0.05	0.05	0.05
<b>Наполнители</b>						
Картофельный крахмал	0.088					0.044
Лактоза		0.068				
Маннит			0.099		0.086	0.04
Магния карбонат основной				0.088		
<b>Связующие вещества</b>						
*Крахмал (5 % клейстер)	0.002	0.002	0.001			
*Поливинилпирролидон (10 % водный)				0.002	0.004	0.006
<b>Лубриканты</b>						
Стеариновая кислота	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004
Аэросил	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
Масса таблетки	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2

**Таблица 3.** Технологические характеристики гранулятов и полученных таблеток ( $x_1 n = 6$ )

№ п/п	Наименование показателя	№ состава смеси					
		1	2	3	4	5	6
<b>Грануляты</b>							
1	Сыпучесть, г/с	8.7	8.0	9.1	10.2	10.8	11.2
2	Насыпная масса, г/см <sup>3</sup>	0.67	0.62	0.70	0.60	0.58	0.60
3	Прессуемость, Н	58	62	53	63	78	84
4	Пористость	47.4	42.1	50.0	51.0	47.4	49.2
5	Угол естественного откоса, °	34	31	35	36	33	32
<b>Таблетки</b>							
6	Давление выталкивания, МН/м <sup>2</sup>	3.2	4.0	3.1	3.8	4.1	3.5
7	Истинная плотность, г/см <sup>3</sup>	1.67	1.52	1.48	1.40	1.42	1.40
8	Распадаемость, мин	5.5	5.0	6.5	7.0	8.5	10.5
9	Прочность на истирание, %	93.2	94.3	97.0	96.8	96.8	98.9
10	Степень сжатия	3.82	2.85	4.04	3.20	4.60	4.10

Изучение технологических свойств фармацевтических смесей, что лучшими характеристиками обладает состав № 5.

Хорошая прессуемость и сыпучесть дают возможность получения таблеток методом прямого прессования. Качество полученных таблеток

оценивалось по внешнему виду, распадаемости, прочности в соответствии с требованиями ГФ XIII, ГФ XIV (табл. 5). Полученные таблетки белого цвета плоскоцилиндрические с фаской и риской имеют массу  $0.50 \pm 0.05$  г, по внешнему виду соответствуют требованиям ГФ XIV. По рас-

**Таблица 4.** Динамика высвобождения пантогама и ЯК из таблеток, покрытых оболочкой

Время, мин	Содержание пантогама, %	Содержание кислоты янтарной, %
15	30.8	28.9
22	42.8	46.2
30	60.5	65.3
37	79.0	75.4
45	99.0	98.7

**Таблица 5.** Технологические характеристики таблеток на основе пантогама и янтарной кислоты

№ п/п	Наименование показателя	Номер состава					
		1	2	3	4	5	6
1	Прочность на истирание, %	97.8	98.0	98.3	97.9	98.5	97.7
2	Распадаемость, мин	6.5	7.5	9.0	10.0	11.0	8.0

падаемости и прочности на истирание (табл. 6) состав № 5 обеспечивает получение таблеток с хорошими показателями. Динамика высвобождения пантогама и ЯК из таблеток состава № 5 оценивалась на приборе «вращающаяся корзина» модели РС-1. Сравнение полученных результатов (табл. 7) с данными по высвобождению действующих веществ из таблеток, покрытых оболочкой, даёт основание сделать заключение о нецелесообразности использования сложной и дорогой технологии получения таблеток пан-

тогама с ЯК с использованием метода гранулирования и последующего нанесения защитного полимерного покрытия. Метод прямого прессования позволяет получать таблетки с хорошими физико-механическими показателями и биодоступностью, но не защищёнными от агрессивного воздействия желудочного сока.

Таблетки с пантогамом и ЯК, покрытые полимерной оболочкой, были подвергнуты испытаниям в искусственном желудочном соке и в искусственном кишечном соке (табл. 8). Ре-

**Таблица 6.** Динамика высвобождения пантогама и янтарной кислоты из таблеток

Время, мин	Содержание пантогама, %	Содержание кислоты янтарной, %
15	31.4	27.6
22	45.2	48.3
30	59.6	63.3
37	78.0	82.7
45	98.7	98.9

**Таблица 7.** Результаты испытаний таблеток, покрытых кишечнорастворимой полимерной оболочкой

Наименование показателя		Требования НД	Результаты испытаний
Устойчивость к искусственному желудочному соку		Не менее 1 часа	Соответствует: 1.8 часа
Растворение в искусственном кишечном соке, %		Не менее 70	Соответствует: 89±2
Количественное содержание	Пантогам, г	0.047–0.053	0.049±0.002
	Янтарная кислота, г	0.047–0.053	0.0048±0.002
Распадаемость в искусственном кишечном соке, мин		Не более 60	28±0.5

**Таблица 8.** Результаты количественного определения янтарной кислоты в таблетках

Образец	Площадь S пика (S)	Содержание ЯК	
		г	%
Образец № 1	2996	0.197	98.6
Образец №2	1625	0.049	98.3

зультаты позволяют сделать вывод, что данные таблетки соответствуют требованиям ГФ XIII, ГФ XIV.

### 3.2. Разработка методик стандартизации таблеток

Анализ ИК-спектров показывает, что в области  $1700-400\text{ см}^{-1}$  характерные максимумы лекарственной формы по интенсивности и положению на оси волновых чисел, в основном, совпадают с таковыми пантогама и ЯК, что может свидетельствовать о возможных твердофазных взаимодействиях и позволяет использовать ИК-спектроскопию для идентификации ЛВ в разработанных таблетках. Для количественного определения пантогама новой ЛФ разрабатывались несколько вариантов методик, основанных: 1) на кислотно-основном титровании раствора, полученного после высвобождения на льду жировой основы. Титрант – 0.05 М раствор трило-

на Б (ЭДТА). Полученные результаты соответствуют требованиям НД. 2) спектрофотометрическое определение, основанное на взаимодействии раствора, полученного после высаживания на льду жировой основы, с гидроксиламином и с последующим взаимодействием полученного гидроксамата с  $\text{FeCl}_3$ .

Приготовление раствора рабочего стандартного образца пантогама, буферного раствора гидроксиламина осуществляли по ФС 42-2480-00 (таблетки пантогама 0.25 и 0.5 г).

В таблетках подлинность пантогама определялась по характерной реакции на ион кальция (из водного экстракта порошка растёртой таблетки) при его взаимодействии с оксалатом аммония).

Содержание ЯК рассчитывали, исходя из площадей пиков на стандарта РСО и испытуемых ЛФ (рис. 1–3).

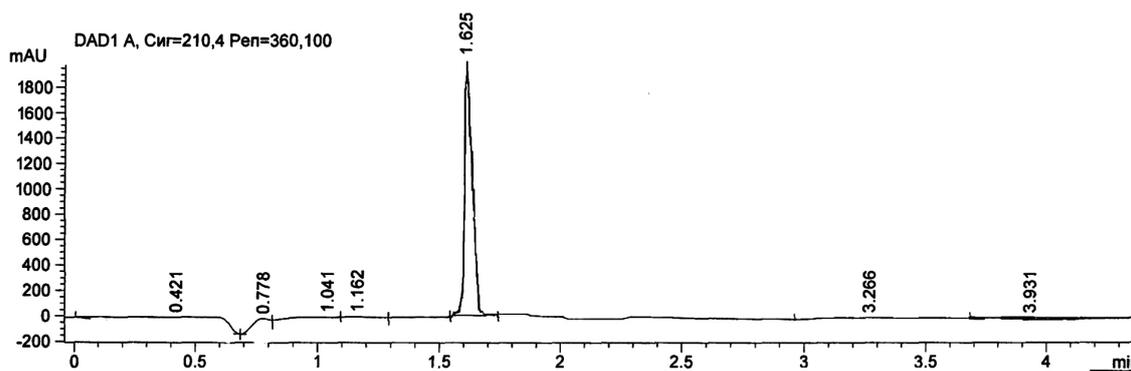


Рис. 1. Хроматограмма рабочего стандартного образца янтарной кислоты

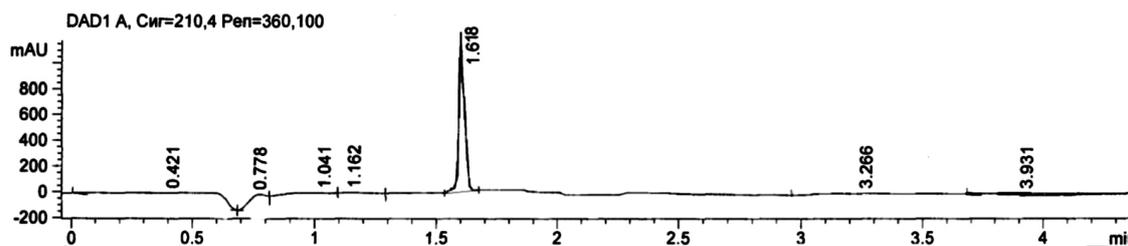


Рис. 2. Хроматограмма янтарной кислоты в таблетках образца № 1

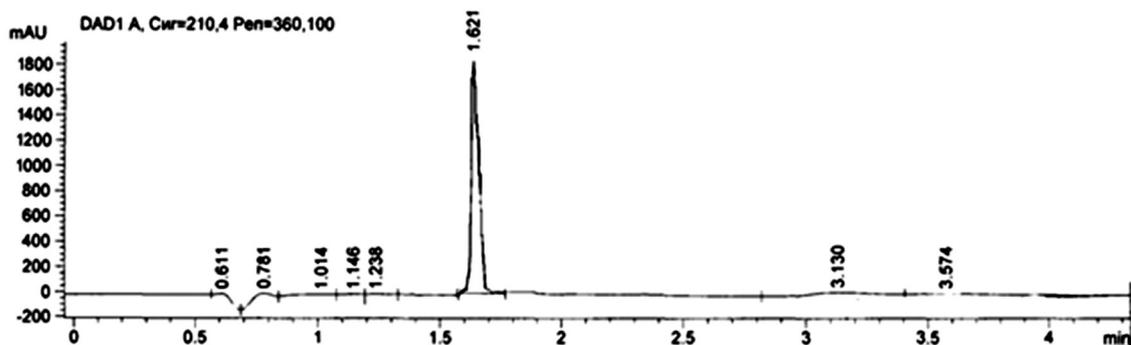


Рис. 3. Хроматограмма янтарной кислоты в таблетках образца № 2

Количественное определение пантогама в таблетках проводили комплексонометрическим титрованием раствора порошка растёртых образцов трилоном Б с индикаторной смесью эрихрома чёрного Т до ярко-голубой окраски. В результате применения данного метода содержание пантогама в таблетках найдено 0.198 и 0.050 г, что соответствует требованиям ГФ XIV. Данная методика даёт чёткие воспроизводимые результаты с относительной ошибкой 1.14–1.20 %.

Полученные результаты количественного определения ЯК в таблетках методом ВЭЖХ (табл. 8) свидетельствуют о том, что исследуемые таблетки образцов № 1 и № 2 соответствуют требованиям ГФ XIII, ГФ XIV.

С целью доказательства жизнеспособности и признания ВЭЖХ – методики определения ЯК в лекарственных формах, она подвергалась валидационной оценке согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 5725 и рекомендациям конференции по гармонизации ICH Q2(R1). По таким характеристикам как линейность, аналитическая область, правильность, прецизионность.

Результаты валидационной оценки методики представлены в табл. 9.

Данные табл. 9 позволяют сделать заключение, что методика воспроизводима и свободна от систематической ошибки.

По результатам валидации методики определения ЯК в лекарственных формах установлено, что предложенная методика характеризуется корректной точностью и воспроизводимостью, линейной зависимостью (коэффициент корреляции для ЯК  $R = 0.999$ ) в аналитической области 50 % по отношению к заявленному содержанию ЯК в препарате, что позволяет использовать её для достоверной оценки качества препаратов.

Стабильность разработанных ЛФ в процессе хранения определялась для исследуемых образцов на 5 сериях каждого с использованием стандартных показателей в соответствии с ГФ XIII, ГФ XIV.

Определение сроков годности разработанных таблетированных ЛФ на основе пантогама и ЯК, проведенное в стандартных условиях, соответствующих требованиям ГФ XIV (табл. 10), даёт основание рекомендовать хранение данных лекарственных форм при комнатной температуре до двух лет. В течение 24 месяцев качественный и количественный состав разработанных таблеток оставался неизменным.

#### 4. Выводы

1. На основании изучения физико-химических, технологических свойств субстанций и вспомогательных веществ обоснованы и разработаны составы, технология получения табле-

**Таблица 9.** Метрологические характеристики методики определения янтарной кислоты  $p = 99$ ,  $t = 2.4$

$x$ , %	$S^2$	$S$	$\Delta x$	$E$ , %	$t_{\text{выч.}}$	$F_{\text{выч.}}$
99.97	0.713	0.850	3.016	2.80	-0.85	1.6

**Таблица 10.** Показатели качества таблеток с пантогамом и янтарной кислотой в процессе естественного хранения при 18–22 °С

Срок хранения, месяц	Требования НД на таблетки (показатели качества)						Категория № 3 Микробиологическая чистота
	содержание, %		внешний вид	средняя масса таблетки,	прочность на истирание	распадаемость, мин	
	пантогам	янтарная кислота					
таблетки массой 0.20 г							ГФ XIV
0	99.1	99.9	соотв.	204	98.6	10.8	соотв.
6	99.8	101.2	соотв.	201	98.0	10.2	соотв.
12	97.8	100.3	соотв.	198	97.2	10.5	соотв.
18	101.0	98.8	соотв.	199	97.8	9.8	соотв.
24	99.0	99.8	соотв.	202	97.9	10.0	соотв.
таблетки массой 0.50 г							ГФ XIV
0	99.2	99.7	соотв.	501	98.4	9.0	соотв.
6	98.7	99.8	соотв.	498	97.4	8.6	соотв.
12	99.0	100.0	соотв.	499	97.6	8.8	соотв.
18	98.0	100.9	соотв.	507	98	8.2	соотв.
24	100.5	99.4	соотв.	501	98.1	8.4	соотв.

ток, содержащих пантогам и янтарную кислоту. Состав таблеток: пантогама – 0.050 г; янтарной кислоты – 0.050 г; маннита – 0.086 г; поливинилпирролидона 10 % водного – 0.004 г; стеариновой кислоты – 0.004 г; аэросила – 0.006 г; общая масса таблетки – 0.200 г.

2. Разработаны методы качественного и количественного анализа лекарственных форм, содержащих пантогам, янтарную кислоту, основанные на комплексонометрическом титровании, высокоэффективной жидкостной хроматографии. Установлено, что при совместном присутствии пантогама и янтарной кислоты в таблетках происходят твердофазные взаимодействия.

3. Проведена валидация методики количественного определения янтарной кислоты методом ВЭЖХ в разработанных лекарственных формах по показателям: правильность, линейность, точность, воспроизводимость.

4. Изучена стабильность таблеток в процессе хранения в соответствии с ГФ XIII, ГФ XIV. Результаты исследований дают основание рекомендовать срок хранения на разработанные таблетки в течение двух лет.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

#### Список литературы

1. Воронков А. В., Поздняков Д. И., Нигарян С. А. Церебропротективное действие некоторых фенолокислот в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. *Фармация и фармакология*. 2019;7(6): 332–339. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-6-332-338>

2. Cornelis E., Gorus E., Beyer I., Bautmans I., De Vriendt P. Early diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia through basic and instrumental activities of daily living: development of a new evaluation tool. *PLoS Med*. 2017;14(3): e1002250. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002250>

3. Wang P., Wang W., Hu Y., Li Y. Prolonged soluble epoxide hydrolase reactivity in brain endothelial cells is associated with long cognitive deficits in sepsis. *Molecular Neurobiology*. 2020;57(6): 2846–2855. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01925-2>

4. Sun M. K. Potential therapeutics for vascular cognitive impairment and dementia. *Current Neuropharmacology*. 2018;16(7): 1036–1044. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171016164734>

5. Lowry E., Puthusserypady V., Coughlan G., Jeffs S., Hornberger M. Path integration changes as a

cognitive marker for vascular cognitive impairment? – A pilot study. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2020;21(14): 131. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00131>

6. Beggiato S., Borelli A. C., Ferraro L., Tanganeli S., Antonelli T., Tomasini M. C. Palmitoylethanolamide blunts amyloid-β42-induced astrocyte activation and improves neuronal survival in primary mouse cortical astrocyte-neuron co-cultures. *J. Alzheimer's Disease*. 2018;61(1): 389–399. DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-170699>

7. Moretti R., Caruso P., Storti B., Saro R., Kassabian B., Sala A., Giannini A., Gazzin S. Behavior in subcortical vascular dementia with sight pathologies: visual hallucinations as a consequence of precocious gait imbalance and institutionalization. *Neurological Sciences*. 2020;14: 131. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04445-y>

8. Chen N., Yang M., Guo J., Zhou M., Zhu C., He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;11. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008900>

9. Solleiro-Villavicencio H., Rivas-Arancibia S. Effect of chronic oxidative stress on neuroinflammatory response mediated by CD4+T cells in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12: 114. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00114>

10. Воронков А. В., Шабанова Н. Б., Воронкова М. П., Лысенко Т. А. Изучение дозозависимого церебротропного эффекта производного пиримидина под шифром PIR-9 на фоне экспериментальной ишемии головного мозга крыс. *Фармация и фармакология*. 2018;6(6): 548–567. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-6-548-567>

11. Muzyko E. A., Tkacheva G. A., Perfilova V. N., Matvienko L. S., Naumenko L. V., Vasil'eva O. S., Tyurenkov I. N. Bulletin of experiment effects of gaba derivatives on anxious and compulsive behavior in offspring of rats with experimental preeclampsia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;168(4): 457–464. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04731-x>

12. Wilms W., Woźniak-Karczewska M., Corvini P. F., Chrzanowski Ł. Nootropic drugs: Methylphenidate, modafinil and piracetam – Population use trends, occurrence in the environment, ecotoxicity and removal methods. *Chemosphere*. 2019;233: 771–785. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.016>

13. Fekete S., Hiemke C., Gerlach M. Dose-related concentrations of neuro-/psychoactive drugs expected in blood of children and adolescents. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2019;42(2): 315–324. DOI: <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000685>

14. Saad C. Y., Fogel J., Rubinstein S. Awareness and knowledge among internal medicine resident

trainees for dose adjustment of analgesics and neuro-psychotropic medications in CKD. *South Med J.* 2018;111(3): 155–162. DOI: <https://doi.org/10.14423/smj.0000000000000781>

15. Woźniak-Karczewska M., Čvančarová M., Chrzanowski Ł., Kolvenbach B., Corvini P. F., Cichocka D. N. Isolation of two ochrobactrum sp. strains capable of degrading the nootropic drug – Piracetam. *New Biotechnology.* 2018;43: 37–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2017.07.006>

16. Заваденко Н. Н., Суворинова Н. Ю., Заваденко А. Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: эффективность фармакотерапии гопантеновой кислотой. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(2): 11–18. DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-2-11-18>

17. Воронина Т. А., Литвинова С. А. Фармакологические эффекты и клиническое применение препаратов пантогам и пантогам актив. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2017;117(8): 132–139. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201711781132-139>

18. Заваденко Н. Н., Гузева В. И., Гайнетдинова Д. Д., Давыдова Л. А., Заваденко А. Н., Романова Т. А. Фармакотерапия задержки психомоторного развития у детей 6–12 мес, рожденных недоношенными и перенесших гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (двойное слепое сравнительное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование). *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2019;119(10): 30–39. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910130>

19. Stylianou E., Pateraki C., Ladakis D., Cruz-Fernández M., Latorre-Sánchez M., Coll C., Koutinas A. Evaluation of organic fractions of municipal solid waste as renewable feedstock for succinic acid production. *Biotechnology for Biofuels.* 2020;13(1): 13:72. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13068-020-01708-w>

20. Jiang M., Ma J., Wu M., Liu R., Liang L., Xin F., Zhang W., Jia H., Dong W. Progress of succinic acid production from renewable resources: Metabolic and fermentative strategies. *Bioresource Technology.* 2017;245: 1710–1717. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.05.209>

21. Четверикова А. Г., Каныгина О. Н., Алпысбаева Г. Ж., Юдин А. А., Сокабаева С. С. Инфракрасная спектроскопия как метод определения структурных откликов природных глин на СВЧ-воздействие. *Конденсированные среды и межфазные границы.* 2019;21(3): 446–454. DOI: <https://doi.org/10.17308/kcmf.2019.21/1155>

22. Середин П. В., Голощапов Д. Л., Кашкаров В. М., Никитков К. А., Бартенев В. Н., Ипполитов Ю. А., Vongsvivut J. P. Применение синхротронной ИК-микроспектроскопии для анализа интег-

рации биомиметических композитов с нативной твердой тканью зуба человека. *Конденсированные среды и межфазные границы.* 2019;21(2): 262–277. DOI: <https://doi.org/10.17308/kcmf.2019.21/764>

23. Ельцова Н. О., Будко Е. В. Применение ВЭЖХ совместно с оптическими и термическими методами в комплексном анализе межкомпонентных взаимодействий фармацевтических композиций. *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2019;19(4): 474–480. DOI: <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2019.19/786>

### Информация об авторах

Сливкин Денис Алексеевич, соискатель кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского института, Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация; e-mail: [slivkin@pharm.vsu.ru](mailto:slivkin@pharm.vsu.ru). ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1933-2123>.

Полковникова Юлия Александровна, к. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической технологии и фармацевтической химии фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: [juli-polk@mail.ru](mailto:juli-polk@mail.ru). ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0123-9526>.

Беленова Алёна Сергеевна, к. б. н., ассистент кафедры фармацевтической технологии и фармацевтической химии фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: [alenca198322@mail.ru](mailto:alenca198322@mail.ru). ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9036-7302>.

Сливкин Алексей Иванович, д. фарм., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: [slivkin@pharm.vsu.ru](mailto:slivkin@pharm.vsu.ru). ORCID iD: 0000-0001-6934-0837.

Суслина Светлана Николаевна, к. фарм. н., заведующая кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского института, Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7333-2263>.

Кацавцева Анастасия Андреевна, инженер кафедры фармацевтической технологии и фармацевтической химии фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет, Воронеж, Российская Федерация; e-mail: [farmnasya92@gmail.ru](mailto:farmnasya92@gmail.ru). ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3592-2497>.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.