

**ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
ГОПАНТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ**

М.Н. АНУРОВА, Е.А. БАРЯЕВА, Е.О. БАХРУШИНА

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
ул. Трубецкая, д.8, стр. 2 Москва, 119991, Россия, e-mail: baryaeva.l@gmail.com*

Аннотация. В статье рассмотрены перспективы фармацевтической разработки новой комбинированной лекарственной формы гопантеновой кислоты. Гопантеновая кислота относится к препаратам ноотропного ряда, широко применяемым в настоящее время в терапии неврологических нарушений. Гопантеновая кислота является препаратом выбора для коррекции когнитивных нарушений у детей и подростков, где в комплексной терапии используется также пиридоксина гидрохлорид – витамин *B*₆. Анализ современного российского фармацевтического рынка показал, что лекарственные препараты на основе гопантеновой кислоты представлены в виде твердых и жидких лекарственных форм, а доля комбинированных ноотропных препаратов составляет около 1,5%. Разработка нового комбинированного препарата в виде перорального геля, который может быть отнесен к инновационным лекарственным средствам, позволит обеспечить успешное позиционирование препарата среди имеющихся средств ноотропного действия. Пероральные гели удобны для применения, в том числе у групп пациентов, страдающих дисфагиями, обеспечивают высокую биодоступность действующих веществ по сравнению с имеющимися на рынке таблетками и капсулами. Производство данной лекарственной формы является экономически менее затратным, так как не требует специального дорогостоящего оборудования и высокой концентрации входящих в состав вспомогательных веществ. Таким образом, была показана перспективность создания лекарственной формы с комбинацией лекарственных веществ из гопантеновой кислоты и пиридоксина гидрохлорида в виде перорального геля, имеющего ряд потребительских и биофармацевтических преимуществ.

Ключевые слова: гопантеновая кислота, ноотропные препараты, фармацевтическая разработка, пероральные гели.

**THE PROSPECT FOR THE DEVELOPMENT A NEW COMBINED MEDICINAL FORM
OF HOPANTENIC ACID**

M.N. ANUROVA, E.A. BARYAEVA, E.O. BAKHRUSHINA

*FSAEI "The First Moscow State Sechenov Medical University" (Sechenov University),
St. Trubetskaya, 8, building 2 Moscow, 119991, Russia, e-mail: baryaeva.l@gmail.com*

Abstract. The article is devoted to the prospects of pharmaceutical development of a new combined form of hopanthenic acid. Hopanthenic acid refers to nootropic drugs, which are widely used now in the treatment of neurological disorders. Hopanthenic acid is the drug of choice for the correction of cognitive impairment in children and adolescents, where pyridoxine hydrochloride - vitamin *B*₆ is also used in complex therapy. Analysis of the modern Russian pharmaceutical market has shown that drugs based on hopanthenic acid are presented in the form of solid and liquid dosage forms, and the share of combined nootropic drugs is about 1.5%. The development of a new combination preparation in the form of oral gel, which can be attributed to innovative medicines, will ensure the successful positioning of the drug among the available nootropic agents. Oral gels are convenient for use, including in groups of patients suffering from dysphagia, provide a high bioavailability of active substances compared with the available in the market tablets and capsules. The production of this dosage form is economically less expensive, since it does not require special expensive equipment and a high concentration of auxiliary substances. Thus, the authors have developed a perspective for the creation of a dosage form with a combination of medicinal substances from hopanthenic acid and pyridoxine hydrochloride in the form of an oral gel that has a number of consumer and biopharmaceutical advantages.

Key words: hopanthenic acid, nootropics, drug design, oral gel.

По данным *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), в мире насчитывается 450 миллионов человек, страдающих психическими и нервными расстройствами. Эксперты ВОЗ прогнозируют, что к 2020 году психические и нервные расстройства займут второе место по распространенности после сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее часто встречающимися заболеваниями нервной системы ВОЗ

называют: депрессию, биполярное аффективное расстройство, шизофрению и другие психозы, деменцию и расстройства развития, включая аутизм [18].

В Российской Федерации на 2015 год зарегистрировано более 15 миллионов человек, страдающих психическими и нервными заболеваниями. Тенденции к снижению заболеваемости в последние годы, как видно из рис. 1, не наблюдается [16].

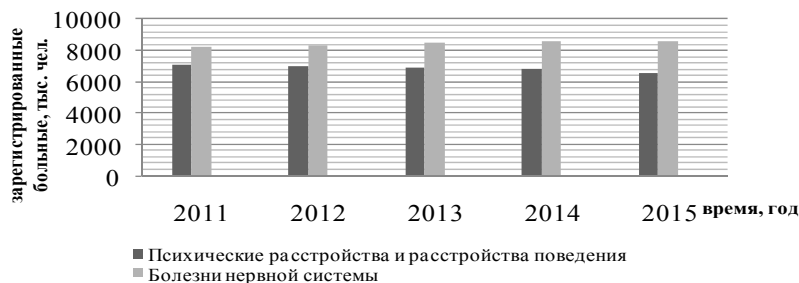


Рис. 1. Заболеваемость населения Российской Федерации психическими расстройствами и болезнями нервной системы по данным Минздрава РФ

Многие неврологические и психические заболевания, как острые, так и хронические, протекают со снижением когнитивных функций. У взрослых из-за стремительного темпа жизни, обилия информации, нехватки времени, недосыпания, воздействия шума, а также других факторов окружающей среды, хронического стресса наблюдается изменение познавательной и психической сферы. В педиатрической практике в последние годы продолжает возрастать число пациентов с такими нарушениями как синдром дефицита внимания, гиперактивность, астеноневротический синдром, церебрастенический синдром. Отмечено, что дисфункция психического развития отмечается у 30-56% здоровых школьников [7,8].

Для коррекции психического состояния и лечения неврологических нарушений успешно применяются препараты ноотропного ряда [5].

Цель исследования – обоснование перспективности разработки новой лекарственной формы комбинированного препарата гопантеновой кислоты в виде перорального геля.

Концепция ноотропных средств возникла еще в 1963 году, когда бельгийскими фармакологами *C. Giurgea* и *V. Skondia* был синтезирован и применен в клинике первый препарат этой группы – пирацетам. Последующие исследования показали, что пирацетам облегчает процессы обучения и улучшает память. Подобно психостимуляторам, препарат повышал умственную работоспособность, но не оказывал присущих им побочных эффектов. В 1972 году *K. Giurgea* был предложен термин «ноотропы» для обозначения класса препаратов, положительно воздействующих на высшие интегративные функции мозга [4].

По определению ВОЗ, к группе ноотропных препаратов относятся лекарственные средства, способные оказывать прямое активирующее влияние на процессы обучения, улучшать память и умственную деятельность, а также повышать устойчивость мозга к агрессивным воздействиям.

Общепринятая классификация ноотропов в настоящее время не существует. Выделяют ряд классов ноотропных препаратов:

- производные пирролидина (рацетамы): пирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам и др;
- производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина): деанолаацеглумат, меклофеноксат;
- производные пиридоксина: пиритинол, биотредин;
- производные и аналоги *гамма-аминомасляной кислоты* (ГАМК): гамма-аминомасляная кислота (аминалон), никотиноил-ГАМК (пикамилон), гамма-амино-бета-фенилмасляной кислоты гидрохлорид (фенибут), гопантеновая кислота, пантогам, кальция гамма-гидроксипутират (нейробутал);
- цереброваскулярные средства: гинкго билоба;
- нейропептиды и их аналоги: семакс;
- аминокислоты и вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глицин, биотредин;
- производные 2-меркантобензимидазола: этилтиобензимидазолагидробромид (бемитил);
- витаминоподобные средства: идебенон;
- полипептиды и органические композиты: кортексин, церебролизин, церебрамин;
- вещества других фармакологических групп с компонентом ноотропного действия:

- корректоры нарушений мозгового кровообращения: ницерголин, винпоцетин, ксантинолаикотинат, винкамин, нафтидрофурил, циннаризин;
- общетонизирующие средства и адаптогены: ацетиламиноянтарная кислота, женьшень экстракт, мелатонин, лецитин.
- психостимуляторы: сальбутиамин;
- антигипоксанты и антиоксиданты: оксиметилэтилпиридинасукцинат (мексидол) [14].

Кроме того, все ноотропы можно условно разделить на препараты с доминирующими или преимущественными мнестическими эффектами и препараты смешанного типа с широким спектром действия (нейропротекторы).

Основные механизмы действия ноотропных препаратов заключаются в ускорении проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и повышение усваивания ее клетками головного мозга, усилении проведения холинергических импульсов в центральной нервной системе, увеличения синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках и эритроцитах (стабилизация клеточных мембран), нормализация жидкостных свойств свойств мембран, ингибировании лизосомальных ферментов и удалении свободных радикалов, активации церебральной микроциркуляции за счет улучшения деформированности эритроцитов и предупреждения агрегации тромбоцитов, улучшении кортикально-субкортикального взаимодействия, нормализации нейротрансмиттерных нарушений, активизирующем воздействии на высшие психические функции (память, способность к обучению и т.д.), улучшении репаративных процессов при повреждениях головного мозга различного генеза (рис. 2) [5].

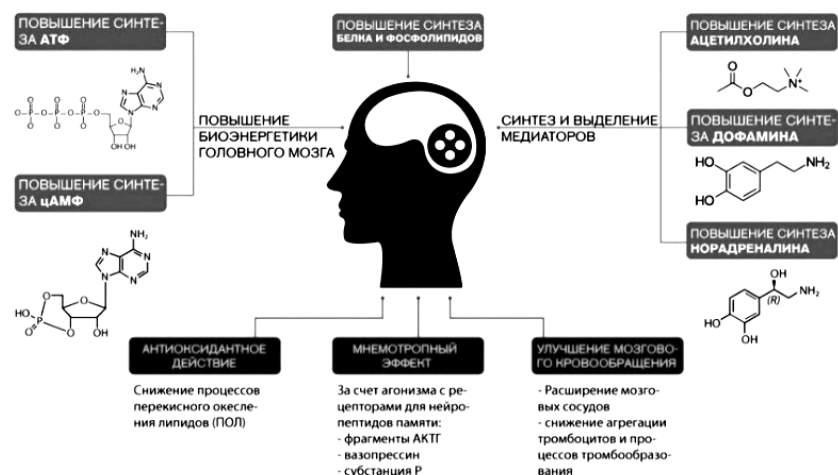


Рис. 2. Основные механизмы действия ноотропных препаратов

Общий ассортимент российского фармацевтического рынка ноотропных лекарственных препаратов составляет 31 наименование действующих веществ по международному непатентованному названию, общее количество торговых наименований составляет 121, общее количество лекарственных препаратов с учетом различных форм, дозировок и фасовок – 2096. Среди них 14% составляют зарубежные лекарственные средства, а 86% – это отечественные препараты (рис. 3).

Из всего числа ноотропных лекарственных препаратов доля монокомпонентных составляет 98,5%, а комбинированных 1,5% соответственно (рис. 4.). Анализ по видам лекарственных форм показал, что в структуре ассортимента преобладают таблетки (61,2%), на втором месте капсулы (14,8%), на третьем месте – раствор для инъекций (13,3%). Среди препаратов данной группы преобладают лекарственные средства синтетического происхождения (92,5%), на долю препаратов растительного происхождения приходится 7,5% [15].

Несмотря на достаточно большое количество ноотропных препаратов на российском фармацевтическом рынке, доля комбинированных препаратов очень мала, несмотря на то, что они способны комплексно влиять на патологические процессы.

В свете Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года, принятой в 2009 году, является актуальным как разработка комбинированных препаратов, так и разработка новых лекарственных форм, относящихся к инновационным лекарственным средствам. Кроме того, в последние годы уделяется большое внимание разработке новых лекарственных форм известных лекарственных средств, для улучшения их биофармацевтических и потребительских характеристик.

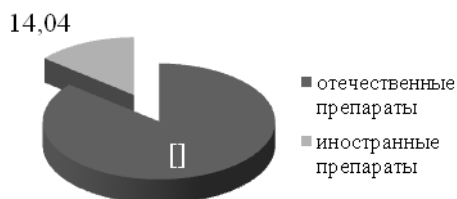


Рис. 3. Распределение российского рынка ноотропных препаратов по производителям



Рис. 4. Распределение российского рынка ноотропных препаратов по составу

Одним из широко используемых отечественных ноотропных препаратов является гопантенвая кислота. Она входит в следующие стандарты медицинской помощи, утвержденные приказами Минздрава РФ:

- для первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, депрессивных и тревожных расстройствах в связи с эпилепсией;
- первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, психозах в связи с эпилепсией в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера;
- первичной медико-санитарной помощи при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, деменции в связи с эпилепсией в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета);
- специализированной медицинской помощи при невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве;
- специализированной медицинской помощи при невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве; специализированной медицинской помощи детям с общими расстройствами психологического развития (аутистического спектра) [17].

Кроме того, в методических рекомендациях департамента здравоохранения города Москвы №31 «Коррекция когнитивных нарушений у детей и подростков» гопантенвая кислота является рекомендуемым препаратом [13].

На российском фармацевтическом рынке гопантенвая кислота представлена в виде двух лекарственных форм – таблеток по 250 и 500 мг и сиропа 100 мг/мл, пяти торговых наименований, представленных в табл. 1 [14].

Таблица 1

Препараты гопантенвой кислоты, зарегистрированные в Российской Федерации

Торговое название	Лекарственная форма	Производитель
Пантогам	Сироп 100 мг/мл Таблетки 250, 500 мг	ПИК-ФАРМА (Россия)
Гопантан	Таблетки 250мг	Алтай витамины (Россия)
Пантокальцин	Таблетки 250, 500 мг	Валента Фар» (Россия)
Кальция гопантенат	Таблетки 250 мг	Фармстандарт-Уфимский витаминный завод (Россия)
Гопантенвая кислота	Таблетки 250, 500 мг	Обнинская химико-фармацевтическая компания (Россия)

Гопантенвая кислота является естественным метаболитом гамма-аминомасляной кислоты в нервных клетках. Впервые была синтезирована в Японии в начале 1950-х годов, немногим позже – в России. Её использование в клинической практике началось в 1979 году. Таким образом, гопантенвая кислота более тридцати лет активно применяется врачами. За это время накоплен уникальный клинический опыт, проведены сотни исследований в ведущих больницах и научно-исследовательских институтах. Лечебное действие гопантенвой кислоты на функциональную деятельность мозга обусловлено его химической структурой. По принятой классификации его относят к ноотропным препаратам смешанного типа с широким спектром фармакологической активности. После всасывания из желудочно-кишечного тракта гопантенвая кислота попадает в кровь, легко проникает через гематоэнцефалический барьер и доставляется непосредственно к нейронам центральной нервной системы. Благодаря этому гопантенвая

кислота оказывает ряд важнейших фармакологических эффектов. Механизм действия обусловлен прямым влиянием на ГАМК_v-рецептор-канальный комплекс. Препарат обладает ноотропным и противосудорожным действием, повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активизирует умственную и физическую работоспособность. Улучшает метаболизм ГАМК при хронической алкогольной интоксикации и после отмены этанола. Способен ингибировать реакции ацетилирования, участвующие в механизмах инактивации прокаиона (новокаиона) и сульфаниламидов, благодаря чему достигается пролонгирование действия последних. Вызывает торможение патологически повышенного пузырного рефлекса и тонуса детрузора [3, 9, 12].

Гопантевая кислота успешно применяется в педиатрической практике в перинатальной неврологии (перинатальное поражение нервной системы и его исходы, включая детский церебральный паралич, гидроцефалию и прочее); когнитивной неврологии (задержка психомоторного развития, задержка речевого развития, парциальный дефицит когнитивных функций); эпилептологии (для потенцирования действия противосудорожных средств, предотвращения побочных эффектов фенобарбитала и карбамазепина, для коррекции дисконгнитивных состояний, сопряженных с эпилептогенезом и антиэпилептической терапией); нейроурологии (энурез, гиперактивный мочевого пузырь и другие расстройства мочеиспускания); соматоневрологии (болезнь Вильсона-Коновалова, целиакия и другие виды мальабсорбции/пищевой непереносимости); нейрореабилитации (последствия черепно-мозговых травм и нейроинфекций); нейропсихиатрии (невротические расстройства, умственная отсталость, нарушения поведения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью) [9, 11].

У взрослых показаниями к применению гопантевой кислоты являются психоэмоциональные перегрузки, снижение физической/умственной работоспособности; акинетический и гиперкинетический экстрапирамидный синдром вследствие приема нейролептиков (лечение и профилактика); экстрапирамидные нарушения (в том числе хорей Гентингтона, болезнь Паркинсона, гепатолентикулярная дегенерация, миоклонус-эпилепсия); когнитивные нарушения вследствие невротических расстройств и органических поражений головного мозга (в том числе последствия черепно-мозговых травм и нейроинфекций); неврозоподобные состояния при тиках, заикании (преимущественно клонической формы), неорганическом энкопрезе и энурезе; цереброваскулярная недостаточность вследствие атеросклеротических изменений сосудов головного мозга; эпилепсия с замедлением психических процессов (в комбинации с противосудорожными средствами); шизофрения, сопровождающаяся органической церебральной недостаточностью.

При этом препарат имеет минимальные противопоказания и побочные эффекты, при высокой безопасности [3, 7].

Наряду с гопантевой кислотой, пиридоксин гидрохлорид (витамин B₆) часто используется в комплексной терапии неврологических заболеваний и рекомендуется для терапии когнитивных нарушений у детей и подростков [13]. Активной формой пиридоксина гидрохлорида является пиридоксаль-5-фосфат, важнейшая протастическая группа метаболизма аминокислот. Витамин B₆ выступает в роли кофактора более чем в 100 ферментативных реакциях, он служит кофактором для аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, регулирующих белковый обмен, и тесно связан с процессами синтеза и разрушения катехоламинов, гистамина, допамина, превращения триптофана в никотиновую кислоту и серотонин. Он влияет на процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов, его действие связано с обменом холина и незаменимых ненасыщенных жирных кислот. Витамин B₆ непосредственно участвует в метаболизме белков, синтезе и транспортировке аминокислот, в обмене липидов, выработке энергии в организме, стимулирует синтез гемоглобина в эритроцитах, участвует в синтезе нейромедиаторов центральной и периферической нервной систем.

Наиболее выраженные симптомы недостаточности пиридоксина развиваются со стороны нервной системы. Уже в раннем детском возрасте дефицит пиридоксина может вызывать возникновение судорожных пароксизмов с нарушением сознания, что может быть связано с недостаточным синтезом тормозных медиаторов в головном мозге, в частности, γ -аминомасляной кислоты. Дефицит пиридоксина приводит к возникновению дистальной симметричной, преимущественно сенсорной полиневропатии, проявляющейся ощущением онемения и парестезиями в виде «покалывания иголками». В настоящее время клинические проявления авитаминоза B₆ встречаются достаточно редко [6]. При отсутствии дефицита витамина B₆ в связи с его активным участием в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную деятельность структур нервной системы, он способен проявлять новые лекарственные свойства, отличные от физиологического воздействия естественного количества витамина.

Пиридоксин гидрохлорид назначают для широкого спектра неврологических заболеваний: болезни Паркинсона, радикулитах, невралгиях, периферических невритах, малой хорее, судорожном синдроме у новорожденных, болезни Литтла, депрессиях, длительных стрессах, неврозах [10]. Витамин B₆ пред-

ставлен на фармацевтическом рынке в виде таблеток и раствора для инъекций, так же входит в состав поливитаминных препаратов в различных лекарственных формах [14].

Совместное применение гопантевой кислоты и пиридоксина гидрохлорида, возможно, позволит расширить фармакологический спектр нового препарата в неврологической практике.

Пероральный способ введения лекарственных препаратов является наиболее распространенным. Удобство применения пероральных лекарственных форм обеспечивает высокую комплаентность лечения пациентов. На сегодняшний день лекарственные препараты для перорального введения выпускаются в виде твердых (таблетки, капсулы, гранулы) и жидких (суспензии, эмульсии, растворы) лекарственных форм. Однако, твердые дозированные лекарственные формы обладают рядом недостатков: затруднено применение у некоторых категорий пациентов (пожилые, дети, пациенты без сознания, пациенты, страдающие дисфагиями), а также меньшая биодоступность по сравнению с жидкими лекарственными формами, которые в свою очередь менее стабильны и зачастую требуют тщательного перемешивания перед употреблением для восстановления однородности состава. Следует отметить, что использование для перорального введения мягких лекарственных форм, в частности, гелей, позволяет устранить указанные проблемы.

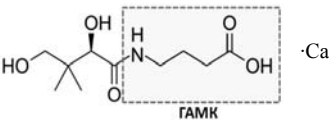
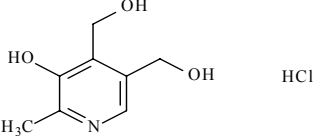
В рекомендациях *Food and Drug Administration (FDA)* описаны лекарственные формы гель (*Gel, code C 42934*) и дозированный гель (*Gelmetered, code C60930*), однако не выделяется такая лекарственная форма как гель для внутреннего применения (*oralgel*), в государственной фармакопее РФ также не описана данная лекарственная форма. Однако в Приказе Минздрава РФ № 538н «Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения» от 27 июля 2016 г приведен гель для приема внутрь, под которым подразумевается гель (как правило, гидрофильный), предназначенный для приема внутрь.

Таким образом, пероральный гель – это оптимальная по биофармацевтическим параметрам лекарственная форма. Она удобна в применении для пациентов, особенно в педиатрической и гериатрической практиках, легко дозируется, не требует запивания водой; обладает высокой биодоступностью за счет того, что лекарственное вещество находится в растворенном или диспергированном состоянии [1].

Для фармацевтической разработки лекарственных форм важно изучить характеристики лекарственных веществ как фармацевтических субстанций (табл. 2) [2].

Таблица 2

Характеристика гопантевой кислоты и пиридоксина гидрохлорида как фармацевтических субстанций

Лекарственное вещество	Гопантевая кислота	Пиридоксина гидрохлорид
Показатель		
Формула		
Описание	Белый кристаллический порошок	Белый или почти белый кристаллический порошок
Растворимость в воде и водных растворах	Легко растворим в воде и растворах кислот	Легко растворим в воде и водных растворах кислот и щелочей
Устойчивость в водных растворах	Относительно устойчив в водных растворах	Устойчив в кислых растворах, разлагается в нейтральных и щелочных средах
Химические свойства	Кальциевая соль гопантевой кислоты	Соль, образованная азотистым основанием и сильной кислотой
Вкус	Горький, специфический	Горьковато-кислый

Из данных таблицы видно, обе субстанции легко растворимы в водных растворах и относительно устойчивы в них, что оптимально для создания гелей. Однако обе субстанции обладают горьким вкусом, что необходимо учитывать в разработке пероральной лекарственной формы. Так же необходимо всестороннее изучение физико-химических свойств лекарственных субстанций и изучение их совместимости с формообразующими и вспомогательными веществами.

Исходя из выше изложенного, нами предложен следующий дизайн фармацевтической разработки комбинированного перорального геля гопантевой кислоты, складывающийся из стадий, представленных на рис. 5.

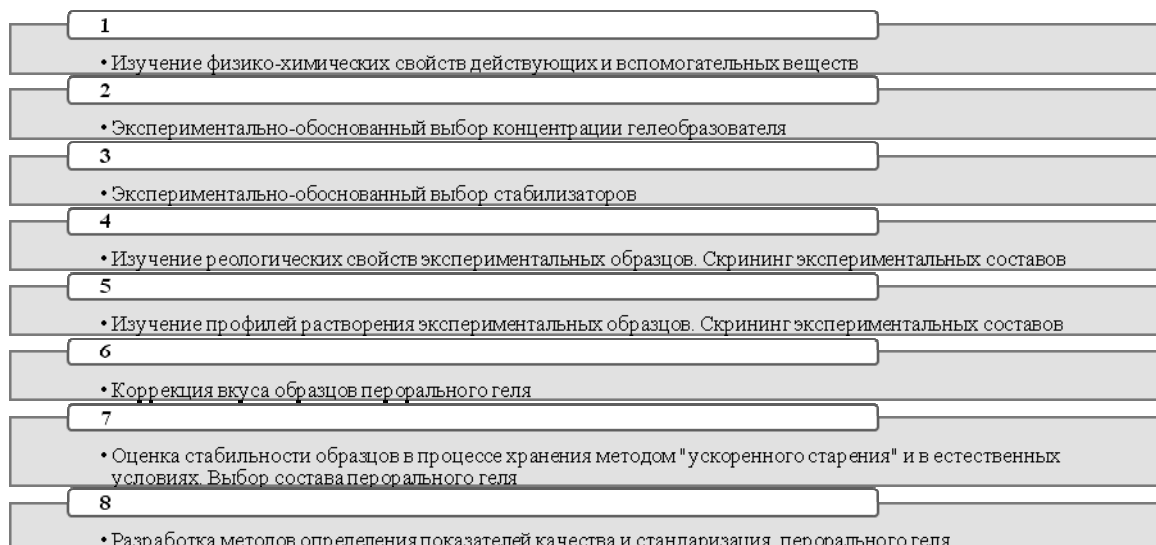


Рис. 5. Дизайн фармацевтической разработки комбинированного перорального геля гопантевой кислоты

Заключение. Разработка нового препарата широкого спектра действия для лечения ряда неврологических и психических заболеваний и состояний является актуальной задачей отечественной фармации. На российском фармацевтическом рынке ноотропные препараты комбинированного состава составляют лишь 1,5%. Гопантевая кислота и пиридоксина гидрохлорид являются безопасными, эффективными, хорошо изученными лекарственными веществами, представляют собой перспективную комбинацию для разработки новой лекарственной формы. Применение данного состава в виде перорального геля позволит улучшить как потребительские свойства (удобство применения у детей, пожилых людей), так и биофармацевтические свойства.

Литература

1. Банк данных глобальной обсерватории здравоохранения URL:<http://www.who.int/gho/database/ru/> (дата обращения 15.06.2017).
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издание. Москва, 2015. URL:<http://femb.ru/feml> (дата обращения 10.06.2017).
3. Государственный реестр лекарственных средств URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 17.06.2017)
4. Ковалёв Г.И., Старикова Н.А. Пантогам актив®: механизм фармакологического // РМЖ. 2010. Т.18, №26. С. 1538–1540
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клинико-фармакологические подходы к применению ноотропов при неврологических заболеваниях // Эффективная фармакотерапия. 2010. №2. С. 16–21
6. Кукес В. Г. Клиническая фармакология. М: Геотар–медия, 2006. 944 с
7. Луцкий И.С. Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Витамины группы В в неврологической практике // Международный неврологический журнал. 2008. 5(21). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7441>(дата обращения 09.06.2017).
8. Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А. Стресс-лимитирующие системы и нейрональная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2003. Т. 2, №4. С. 15–25
9. Методические рекомендации №31 Минздрава Российской Федерации URL: <http://npcdp.ru/files/science/korrekcija-kognitivnyh-narusheniy-u-detey-i-podrostkov.pdf> (дата обращения 16.06.2017).
10. Ноотропы в когнитивной неврологии детского возраста. Методическое пособие для врачей. М., 2009. 54 с.

11. Официальный сайт министерства здравоохранения Российской Федерации. Статистическая информация. URL:<https://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya> (дата обращения 16.06.2017)
12. Официальный сайт министерства здравоохранения Российской Федерации. Статистическая информация. URL:<https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standarty> (дата обращения 15.06.2017)
13. Пантогам в клинике психических заболеваний детского возраста (пособие для врачей) / Сухотина Н.К. [и др.]. М. 2000. 28 с
14. Реестр лекарственных средств России. URL: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_46_sort_firm.htm (дата обращения 12.06.2017 г.)
15. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний // РМЖ. 2009. №11. С. 776.
16. Эффективность применения препарата Пантогам сироп 10% (гопантеновая кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей / Маслова О.И. [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2004. Т. 3, № 4. С. 2–6
17. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Krasnuk I.I., Diomina N.B. The development of innovative dosage forms nonsteroidal antiinflammatory drugs // The collection includes 7th International Conference on Science and Technology by SCIEURO in London, 23-29 October 2016. P. 128–138
18. Shelp B.J.L., Bown A.W., Mclean M.D. Metabolism and functions of gamma-aminobutyric acid // Trends in plant science. 1999. Vol.4, №11. P. 446–452

References

1. Bank dannyh global'noj observatorii zdavoohranenija [Bank data, global health Observatory][cited 2017 Jun 15]. Russian. Available from:<http://www.who.int/gho/database/ru>.
2. Gosudarstvennaja Farmakopeja Rossijskoj Federacii XIII izdanie [State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition] [cited 2017 Jun 10]. Moscow; 2015. Russian. Available from: <http://femb.ru/feml>.
3. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [The state register of medicines] [cited 2017 Jun 17]. Russian. Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
4. Kovaljov GI, Starikova NA. Pantogam aktiv®: mehanizm farmakologicheskogo dejstvija [Pantogram Aktiv®: mechanism of pharmacological]. RMZh. 2010;18(26):1538-40. Russian.
5. Kosarev VV, Babanov SA. Kliniko-farmakologicheskie podhody k primeneniju nootropov pri nevrologicheskix zabolevanijah [Clinical and pharmacological approaches to the use of nootropics and neurological diseases]. Jefferktivnaja farmakoterapija. 2010;2:16-21. Russian.
6. Kukes VG. Klinicheskaja farmakologija [Clinical pharmacology]. Moscow: Geotar –medija, 2006. Russian.
7. Luckij IS, Ljutikova LV, Luckij EI. Vitaminy gruppy Vv nevrologicheskoy praktike [the b Vitamins in neurological practice]. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2008. 5 [cited 2017 Jun 09](21). Russian. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7441>.
8. Martjushev-Poklad AV, Voronina TA. Stress-limitirujushhie sistemy i nejronal'naja plastichnost' v patogeneze psihicheskix i nevrologicheskix rasstrojstv [Stress-limiting systems and neuronal plasticity in the pathogenesis of mental and neurological disorders]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii. 2003;2(4):15-25. Russian.
9. Metodicheskie rekomendacii №31 Minzdrava Rossijskoj Federacii [Methodical recommendation No. 31 of the Ministry of health of the Russian Federation] [cited 2017 Jun 16]. Russian. Available from: <http://npcdp.ru/files/science/korrekcija-kognitivnyh-naruseniy-u-detey-i-podrostkov.pdf>.
10. Nootropy v kognitivnoj nevrologii detskogo vozrasta [Nootropics in cognitive neuroscience in childhood.]. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. Moscow: 2009. Russian.
11. Oficial'nyj sajt ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii [Official website of the Ministry of health of the Russian Federation]. Statisticheskaja informacija [cited 2017 Jun 16]. Russian. Available from:<https://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya>.
12. Oficial'nyj sajt ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii [Official website of the Ministry of health of the Russian Federation.]. Statisticheskaja informacija [cited 2017 Jun 15]. Russian. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standarty>.
13. Pantogam v klinike psihicheskix zabolevanij detskogo vozrasta (posobie dlja vrachej) [Pantogram in the clinic of mental diseases of childhood (manual for doctors)] / Suhotina NK et al. Moscow, 2000. Russian.
14. Reestr lekarstvennyh sredstv Rossii [Register of medicines of Russia.] [cited 2017 Jun 12]. Russian. Available from: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_46_sort_firm.htm.
15. Stokov IA, Ahmedzhanova LT, Soloha OA. Vitaminy gruppy V v lechenii nevrologicheskix zabolevanij [Vitamins in the treatment of neurological disease]. RMZh. 2009;11:776. Russian.

16. Jeffektivnost' primeneniya preparata Pantogam sirop 10% (gopantenovaja kislota) v korrekcii kognitivnyh rasstrojstv u detej [The efficacy of the drug Pantogam syrup 10% (gopantenova acid) for the correction of cognitive disorders in children]/ Maslova OI, et al. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2004;3(4):2-6. Russian.

17. Anurova MN, Bakhrushina EO, Krasnuk II, Diomina NB. The development of innovative dosage forms nonsteroidal antiinflammatory drugs. The collection includes 7th International Conference on Science and Technology by SCIEURO in London, 23-29 October 2016.

18. Shelp BJL, Bown AW, Mclean MD. Metabolism and functions of gamma-aminobutyric acid. Trends in plant science. 1999;4(11):446-52.

Библиографическая ссылка:

Анурова М.Н., Баряева Е. А., Бахрушина Е.О. Перспективы разработки новой комбинированной лекарственной формы гопантеновой кислоты // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-5.pdf> (дата обращения: 10.11.2017). DOI: 10.12737/article_5a058af1129619.97429711.