

Роль геометрической конфигурации производного диэтиламиноэтанола в фармацевтической разработке готовой лекарственной формы на его основе

Ю. М. Коцур✉, К. М. Церковная, Е. В. Флисюк, И. А. Титович, К. О. Сидоров, И. А. Наркевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

✉ Контактное лицо: Коцур Юлия Михайловна. E-mail: uliya.kocur@spcpcu.ru

ORCID: Ю. М. Коцур – <https://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; К. М. Церковная – <https://orcid.org/0000-0001-5047-0295>;
Е. В. Флисюк – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>; И. А. Титович – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>;
К. О. Сидоров – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>; И. А. Наркевич – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Статья поступила: 18.09.2023

Статья принята в печать: 15.11.2023

Статья опубликована: 24.11.2023

Резюме

Введение. Всестороннее изучение молекулы активной фармацевтической субстанции (АФС) является одним из определяющих критериев фармацевтической разработки в соответствии с концепцией Quality by Design (QbD) и основными положениями ICH Q8. Пространственное расположение атомов в молекуле нередко оказывает значительное влияние на физико-химические и технологические свойства АФС, а следовательно, и на способ получения готовой лекарственной формы (ГЛФ) из нее.

Цель. Изучение некоторых свойств веществ, геометрических изомеров молекулы, представляющей собой производное диэтиламиноэтанола (ДЭАЭ), а также сравнение выбранных технологий получения ГЛФ.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись два вещества, пространственные изомеры молекулы, производного ДЭАЭ, обладающего нейтропротекторным, антиастеническим и антиоксидантным действием. Изучение свойств АФС и полученных таблеток было проведено в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XIV изд., Фармакопеи Евразийского экономического союза, а также Европейской фармакопеи 9.0 изд. В качестве вспомогательных веществ использованы вещества, обладающие не истекшим на момент исследования сроком годности, а также разрешенные для медицинского применения.

Результаты и обсуждение. Геометрическая конфигурация производного ДЭАЭ оказывает влияние на свойства АФС, что влияет на этапы фармацевтической разработки, в особенности на разработку технологии и состава ГЛФ. При использовании цис-ДЭАЭ значительно упрощается технологический процесс и улучшается качество получаемого препарата, и, как следствие, может быть достигнута лучшая стабильность и увеличены сроки хранения ГЛФ.

Заключение. В ходе исследования были изучены некоторые свойства АФС цис-ДЭАЭ и проведено их сравнение с аналогичными свойствами транс-ДЭАЭ. Проведено сравнение технологий получения таблеток на основе двух указанных конфигураций молекулы производного ДЭАЭ. Было установлено, что изомеры обладают различными технологическими свойствами, а также существенно отличаются по влагосорбционной способности. Данное свойство определяет подход к получению таблеток. Технология производства таблеток на основе цис-ДЭАЭ представляется более простой, а ГЛФ на ее основе – более стабильной.

Ключевые слова: геометрическая конфигурация, изомерия, гигроскопичность, твердые дисперсные системы, влажное гранулирование, прямое прессование

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. В. Флисюк и Ю. М. Коцур спланировали эксперимент. Ю. М. Коцур и К. М. Церковная проводили запланированные исследования. И. А. Титович, К. О. Сидоров, И. А. Наркевич участвовали в обработке и интерпретации результатов исследования. Все авторы участвовали в обработке данных, обсуждении результатов и написании статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Коцур Ю. М., Церковная К. М., Флисюк Е. В., Титович И. А., Сидоров К. О., Наркевич И. А. Роль геометрической конфигурации производного диэтиламиноэтанола в фармацевтической разработке готовой лекарственной формы на его основе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):96–100. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1583>

The Role of the Geometric Configuration of Diethylaminoethanol Derivative in the Pharmaceutical Development of a Dosage Form Based on It

Yulia M. Kotsur✉, Kseniya M. Tserkovnaya, Elena V. Flisyuk, Irina A. Titovich,
Kirill O. Sidorov, Igor A. Narkevich

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ Corresponding author: Yulia M. Kotsur. E-mail: uliya.kocur@spcpcu.ru

© Коцур Ю. М., Церковная К. М., Флисюк Е. В., Титович И. А., Сидоров К. О., Наркевич И. А., 2023
© Kotsur Yu. M., Tserkovnaya K. M., Flisyuk E. V., Titovich I. A., Sidorov K. O., Narkevich I. A., 2023

ORCID: Yulia M. Kotsur – <http://orcid.org/0000-0001-9292-4240>; Kseniya M. Tserkovnaya – <https://orcid.org/0000-0001-5047-0295>;
Elena V. Flisyuk – <https://orcid.org/0000-0001-8077-2462>; Irina A. Titovich – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>;
Kirill O. Sidorov – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>; Igor A. Narkevich – <https://orcid.org/0000-0002-5483-6626>.

Received: 18.09.2023 Revised: 15.11.2023 Published: 24.11.2023

Abstract

Introduction. A comprehensive study of the active pharmaceutical ingredient (API) molecule is one of the defining criteria for pharmaceutical development according to the Quality by Design (QbD) concept and the ICH Q8 framework. The spatial arrangement of atoms in the molecule often has a significant impact on the physicochemical and technological properties of API, and hence on the method of producing dosage form based on it.

Aim. To study some properties of substances, geometrical isomers of the molecule, which is a derivative of diethylaminoethanol (DEAE), as well as to compare the selected technologies for the preparation of dosage form.

Materials and methods. The objects of the study were two substances, spatial isomers of the molecule, a derivative of DEAE, possessing neuroprotective, antiasthenic and antioxidant effects. The study of properties of API and the obtained tablets was carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition, the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union, as well as the European Pharmacopoeia 9.0 edition. In this research were used substances that have not expired at the time of the study, as well as authorized for medical use.

Результаты и обсуждение. The geometrical configuration of the DEAE derivative influences the properties of the API, which has an impact on the stages of pharmaceutical development, especially on the development of the technology and formulation of dosage form. The use of cis-DEAE significantly simplifies the technological process and improves the quality of the resulting drug, and as a consequence, better stability and longer shelf life of dosage form may be achieved.

Conclusion. In the course of the study, some properties of cis-DEAE API were studied and compared with similar properties of trans-DEAE. A comparison of tablet preparation technologies based on the two mentioned configurations of the DEAE derivative molecule has been carried out. It was found that the isomers have different technological properties and also differ significantly in moisture adsorption capacity. This property determines the approach to tablet preparation. The technology of tablets based on cis-DEAE appears to be simpler, and dosage form based on it is more stable.

Keywords: geometric configuration, isomerism, hygroscopicity, solid dispersed systems, wet granulation, direct compression

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Elena V. Flisyuk and Yulia M. Kotsur planned an experiment. Yulia M. Kotsur and Kseniya M. Tserkovnaya conducted the planned studies. Irina A. Titovich, Kirill O. Sidorov, Igor A. Narkevich participated in the processing and interpretation of the research results. All authors participated in data processing, discussion of the results and writing of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Kotsur Yu. M., Tserkovnaya K. M., Flisyuk E. V., Titovich I. A., Sidorov K. O., Narkevich I. A. The role of the geometric configuration of diethylaminoethanol derivative in the pharmaceutical development of a dosage form based on it. *Drug development & registration*. 2023;12(4):96–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4-1583>

ВВЕДЕНИЕ

Целью фармацевтической разработки является разработка качественного препарата и производственного процесса для последующего выпуска продукта. Фармацевтическая разработка включает в себя множество этапов, к числу которых относится преформуляционное исследование, например изучение физико-химических и технологических свойств активной фармацевтической субстанции (АФС), разработка состава готовой лекарственной формы (ГЛФ), а также технологии ее получения. Очевидно, что представленными пунктами фармацевтическая разработка не ограничена, однако наиболее часто трудности возникают именно на данных этапах. Основным прин-

ципом ICH Q8 является обеспечение качества препарата через его разработку^{1,2} [1–3].

Известно, что структура молекулы АФС оказывает непосредственное влияние на физико-химические, технологические и другие свойства вещества. Кро-

¹ EMEA, 2004. Guideline on ICH Topic Q8, Note for Guidance on Pharmaceutical Development, EMEA/CHMP/167068/2004. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-pharmaceutical-development_en.pdf. Accessed: 20.09.2023.

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года No 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Доступно по: http://www.fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_pravila-GMP.pdf. Ссылка активна на 20.09.2023.

ме того, влияние оказывает пространственное расположение атомов и конфигурация молекулы. С другой стороны, фактором риска при разработке ГЛФ может являться также полиморфная модификация вещества. В этой связи зачастую фармацевтическую разработку ГЛФ с известной молекулой начинают именно со всестороннего изучения изомерии и полиморфной модификации последней.

Целью настоящего исследования являлось сравнительное изучение некоторых свойств веществ, геометрических изомеров молекулы, представляющей собой производное диэтиламиноэтанола (ДЭАЭ), а также сравнение выбранных технологий получения ГЛФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись два вещества, пространственные изомеры молекулы, производного ДЭАЭ, обладающего нейропротекторным, антиастеническим и антиоксидантным действием. АФС были синтезированы на кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

АФС бис[2-[(2e)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилок-си]-N,N-ди-этилэтанаминия] бутандиоат (далее *транс*-ДЭАЭ) была изучена, а проведенные исследования описаны в работах О. А. Терентьевой и соавт. [4–7].

АФС бис[2-[(2z)-4-гидрокси-4-оксобут-2-еноилок-си]-N,N-ди-этилэтанаминия] бутандиоат (далее *цис*-ДЭАЭ) ранее изучена не была. Обе субстанции представляли собой белый аморфный порошок без запаха и видимых включений.

В ходе исследования были изучены наиболее критичные физико-химические и технологические свойства АФС *цис*-ДЭАЭ, а именно: влагопоглощающая способность, насыпная плотность, насыпная плотность после уплотнения, сыпучесть.

Определение влагопоглощающей способности проводили по следующей методике: в климатическую камеру постоянных условий Memmert HP1011 помещали точную навеску АФС (около 1,0 г); устанавливали условия испытаний – относительную влажность 80 %, температуру (25 ± 2) °C; определяли прирост массы (%) через 24 часа¹.

Насыпную плотность, насыпную плотность после уплотнения, а также сыпучесть определяли в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд., ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков»².

В качестве вспомогательных веществ в работе использовали лактозы моногидрат SuperTab® 24AN (DFE Pharma, Германия), крахмал картофельный (CAS

№ 65996-62-5, LYCKEBY AMYLEX, a.s., Чехия), кальция гидрофосфат DI-CAFOS® A150 (Chemische Fabrik Budenheim KG, Германия), магния стеарат фармацевтический (Leko Style, Россия). На момент проведения исследования вспомогательные вещества обладали неистекшим сроком годности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения свойств АФС *цис*-ДЭАЭ, а также аналогичные результаты для *транс*-ДЭАЭ представлены в таблице 1 [7].

Таблица 1. Свойства АФС

Table 1. Properties of APIs

	<i>цис</i> -ДЭАЭ <i>cis</i> -DEAE	<i>транс</i> -ДЭАЭ <i>trans</i> -DEAE
Влагопоглощающая способность, % Moisture absorption capacity, %	24,18 ± 0,62	52,57 ± 1,00
Насыпная плотность, г/мл Bulk density, g/ml	0,537	0,492
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл Tapped density, g/ml	0,721	0,632
Сыпучесть, с/100г Flowability, sec/100g	10,8	Не обладает сыпучестью Do not have flowability

При анализе данных установлено, что АФС *транс*-ДЭАЭ обладает худшими технологическими свойствами, чем *цис*-ДЭАЭ. Отсутствие сыпучести и низкая прессуемость первой обуславливают необходимость применения дополнительных технологических операций для получения качественного продукта. Так, для производства таблеток на основе *транс*-ДЭАЭ была предложена технология прямого прессования с применением веществ, позволяющих нивелировать неудовлетворительные технологические свойства. В составе таблеток применяли лактозы моногидрат, предназначенный для прямого прессования, также в качестве наполнителя был использован кальция гидрофосфат дигидрат, в качестве дезинтегранта – крахмал картофельный и стеарат магния в качестве лубриканта [4].

Кроме того, *транс*-ДЭАЭ обладала большей влагопоглощающей способностью, поэтому для аналогичного состава была предложена технология влажного гранулирования вспомогательных веществ с последующим смешиванием с АФС *транс*-ДЭАЭ и опудриванием. Такое введение АФС не позволяло полностью решить проблему гигроскопичности и стабильности, однако существенно снижало влагопоглощающую способность таблеток на основе *транс*-ДЭАЭ.

Для решения проблемы гигроскопичности была предложена технология гранулята для прессования таблеток через получение твердых дисперсных систем (ТДС). В приведенном исследовании получали

¹ European Pharmacopoeia. 9th edition. – Strasbourg: Council of Europe, 2016. Available at: <https://www.coe.int/en/web/porta/-/the-9th-edition-european-pharmacopoeia-maintaining-high-quality-standards-in-a-dynamic-global-environment>. Accessed: 20.09.2023.

² Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания. Т. 2. Доступно по: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php>. Ссылка активна на 20.09.2023.

смеси *транс*-ДЭАЭ с ПЭГ6000 и лактозой с применением технологии экструзии горячего расплава, а также при перемешивании с высоким усилием сдвига. Данные технологические приемы позволили существенно снизить гигроскопичность АФС и при этом повысить сыпучесть за счет получения гранул, однородных по размеру. Совокупность данных факторов позволила получить таблетки удовлетворительно-го качества. Было отмечено, что данная технология может быть широко применена для гигроскопичных субстанций [5, 10].

Для сравнения свойств, в частности влагопоглощающей способности, были получены таблетки *цис*-ДЭАЭ. При этом использовали компоненты, аналогичные тем, которые были выбраны для таблеток на основе *транс*-ДЭАЭ (таблица 2).

Таблица 2. Составы таблеток

Table 2. Compositions of tablets

Компонент Component	Содержание в 1 таблетке Content in 1 tablet		Функциональное назначение вещества Functional purpose of the substance
	мг mg	%	
АФС API	60,0	13,3	Действующее вещество Active ingredient
Кальция гидрофосфат Calcium hydrophosphate	250,0	55,5	Наполнитель Excipient
Лактозы моногидрат Lactose monohydrate	50,5	11,2	Наполнитель Excipient
Крахмал картофельный Potato starch	85,0	18,9	Дезинтегрант, связу- ющее, наполнитель Desintegrant, binder, excipient
Магния стеарат Magnesium stearate	4,5	1,0	Лубрикант Lubricant
Итого Total	450,0	100,0	

Смешение компонентов, кроме лубриканта, проводили в смесителе типа «пьяная бочка». После получения однородной визуальной смеси добавляли лубрикант и проводили опудривание в том же смесителе. Из полученной таблеточной смеси прессовали таблетки массой 0,450 г и диаметром 10 мм на однопуансонном таблеточном прессе при усилии прессования 0,1–0,4 кН. Масса загружалась в матрицу без «провисаний», заполняла ее равномерно, что свидетельствует о хорошей сыпучести таблеточной смеси.

Полученные таблетки контролировали по показателям: истираемость, прочность на раздавливание, распадаемость – в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV изд.¹

¹ Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания. Т. 2. Доступно по: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Ссылка активна на 20.09.2023.

Также определяли влагопоглощающую способность по приросту массы таблеток (%) через 24 часа при относительной влажности 80 и 50 % и температуре (25 ± 2) °С в климатической камере постоянных условий Memmert HP1011.

Результаты изучения и их сравнение с аналогичными таблетками на основе *транс*-ДЭАЭ представлены в таблице 3 [4].

Таблица 3. Свойства таблеток

Table 3. Properties of tablets

Параметр Parameter		таблетки <i>цис</i> -ДЭАЭ tablets of <i>cis</i> -DEAE	таблетки <i>транс</i> -ДЭАЭ tablets of <i>trans</i> -DEAE
Истираемость, % Abrasion, %		0,06	0,1
Прочность на раздавливание, кН Crushing strength, N		163,2 ± 1,8	156,9 ± 7,9
Распадаемость, мин Disintegration, min		2,4 ± 0,2	6,0 ± 0,3
Прирост массы через 24 ч, % Weight gain after 24 h, %	80 % влажность 80 % humidity	5,18	9,23
	50 % влажность 50 % humidity	0,89	1,73

Анализ полученных результатов показал, что использование в качестве АФС *цис*-ДЭАЭ при аналогичном качественном и количественном составе вспомогательных веществ позволяет улучшить качество получаемых таблеток, а также, что закономерно, снизить их гигроскопичность. Последний фактор также может оказывать значительное влияние на стабильность препарата. В случае использования *транс*-ДЭАЭ установленный по результатам исследования стабильности срок годности составил 2 года. При замене АФС срок годности может быть продлен до 3 лет [8–10].

Таким образом, геометрическая конфигурация производного ДЭАЭ оказывает влияние на свойства АФС, что, в свою очередь, оказывает влияние на этапы фармацевтической разработки, в особенности на разработку технологии получения и состава ГЛФ. При использовании *цис*-ДЭАЭ значительно упрощается технологический процесс и улучшается качество получаемого препарата, и, как следствие, может быть достигнута лучшая стабильность и увеличены сроки хранения ГЛФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования были изучены некоторые свойства АФС *цис*-ДЭАЭ и проведено их сравнение с аналогичными свойствами *транс*-ДЭАЭ. Проведено сравнение технологий получения таблеток на основе двух указанных конфигураций молекулы производного ДЭАЭ. Было установлено, что изомеры обладают различными технологическими свойствами, а также существенно отличаются по влагосорбционной спо-

собности. Данное свойство определяет подход к получению таблеток. Технология производства таблеток на основе *цис*-ДЭАЭ представляется более простой, а ГЛФ на ее основе – более стабильной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рожнова С. А., Цыпкина А. В. Анализ возможности применения принципа QbD к процессу разработки лекарственных средств на отечественных фармацевтических предприятиях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(4):20–26.
2. Ампилогова И. Н., Карлина М. В., Макаров В. Г., Макарова М. Н. Взаимосвязь фармацевтической разработки и доклинических исследований. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):155–163. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-155-163.
3. Голубев А. Н., Нгуен Т. Ш., Сорокин В. В., Каухова И. Е. Разработка таблеток на основе фитосубстанции клевера лугового травы с применением методов планирования эксперимента и инструментов QbD. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):51–58. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-51-58.
4. Терентьева О. А., Флисюк Е. В., Ивкин Д. Ю., Наркевич И. А. Разработка состава и технологии таблеток нового нейротекторного средства с использованием дробного факторного эксперимента. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(1):18–22.
5. 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.
6. 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. Патент РФ на изобретение № 2015118789/152588365. 27.06.2016.
7. 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 СПХФУ; 2018. С. 369–372.
8. Абросимова О. Н., Буракова М. А. Масштабирование процесса гранулирования в условиях GMP тренинг-центра и оценка возможных рисков. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):131–137. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-131-137.
9. Доманина А. М., Черников М. В., Ремезова И. П., Степанова Э. Ф., Шевченко А. М., Морозов А. В. Получение таблеток динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-α]бензимидазола и разработка методик контроля их качества. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(2):62–67. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-62-67.
10. Джавахян М. А., Токарева М. Г., Прожогина Ю. Э., Каленикова Е. И. Разработка капсул «Седофлав», стандартизация и валидация методики количественного определения суммы флавоноидов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(3):118–127. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-118-127.
4. 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. (In Russ.)
5. 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. (In Russ.)
6. 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-diethylethanamine] butane-dioate. Patent RUS No. 2015118789/152588365. 06/27/2016. (In Russ.)
7. 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. P. 369–372. (In Russ.)
8. Abrosimova O. N., Burakova M. A. Scaling of the granulation process in the conditions of GMP training center and assessment of possible risks. *Drug development & registration*. 2021;10(3):131–137. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-131-137.
9. Domanina A. M., Chernikov M. V., Remezova I. P., Stepanova E. F., Shevchenko A. M., Morozov A. V. Preparation of 2-phenyl-9-diethylaminoethylimidazo[1,2-α]benzimidazole dinitrate tablets and development of quality control methods. *Drug development & registration*. 2021;10(2):62–67. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-62-67.
10. Dzhavakhyan M. A., Tokareva M. G., Prozhogina Yu. E., Kalenikova E. I. Pharmaceutical development of «Sedoflav» capsules, standardization and validation of flavonoids assay methods. *Drug development & registration*. 2020;9(3):118–127. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-118-127.

REFERENCES

1. Rozhnova S. A., Tsyapkina A. V. Comparative analysis of the QbD approach in the pharmaceutical industry. *Drug development & registration*. 2019;8(4):20–26. (In Russ.)
2. Ampilogova I. N., Karlina M. V., Makarov V. G., Makarova M. N. The interconnection between pharmaceutical development and pre-clinical research. *Drug development & registration*. 2023;12(2):155–163. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-155-163.
3. Golubev A. N., Nguen T. S., Sorokin V. V., Kauhova I. E. Tablets development based on clover meadow grass phytosubstance using design of the experiment method and QdD tools. *Drug development & registration*. 2020;9(3):51–58. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-51-58