

РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО НООТРОПНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПАНТОГАМА И КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ

А. И. Сливкин¹, Г. Г. Сироткина¹, Д. А. Сливкин², В. А. Николаевский¹,
В. Л. Лапенко¹, Е. В. Филонова¹

¹ Воронежский государственный университет,

² Российский университет дружбы народов

Поступила в редакцию 24.05.2010 г.

Аннотация. Исследование посвящено разработке состава и технологии получения комбинированного ноотропного средства на основе пантогама и янтарной кислоты, обладающего сильным антигипоксическим действием. Изучены свойства и технологические характеристики индивидуальных лекарственных субстанций, вспомогательных веществ, таблетлируемых смесей и полученных таблеток.

Ключевые слова: Таблетки, технология, пантогам, кислота янтарная, гипоксия, хитозан, вспомогательные вещества, прессуемость.

Abstract. The research covers the development of composition and producing technology of complex nootropic remedy based on pantogam and succide acid which have a strong antihypoxic acid. Properties and technology characteristics of individual substances, additive agents, tableted compositions and produced tablets were studied.

Keywords: Tablets, technology, pantogam, succine acid, hypoxia, chitosan, additive agents, compressibility.

Ноотропы являются сравнительно новой группой лекарственных средств, активное производство и применение которых началось в конце XX века. Уникальность фармакологического спектра действия ноотропов, исключительное разнообразие возможностей и перспектив их применения в различных областях медицины во многом объясняют чрезвычайно высокий интерес к ним фармакологов и клиницистов. До сих пор продолжаются поиски базисной гипотезы действия ноотропов и создания оптимальных лекарственных форм, способных интегрировать уже известные аспекты механизма действия этих интересных и перспективных средств, определения их дальнейших перспектив.

Основное назначение ноотропов в ряду нейрорепаративных средств в современной отечественной медицине — лечение заболеваний головного мозга и центральной нервной системы.

В настоящее время актуальной задачей медицинской и фармацевтической наук является поиск и разработка новых эффективных лекарственных комбинированных препаратов нейрорепаративного действия.

Цель настоящего исследования — изучение возможностей создания таблетированной лекар-

ственной формы на основе пантогама и янтарной кислоты для лечения черепно-мозговых травм и устранения психоэмоциональных перегрузок у больных.

Целесообразность выбора новой композиции пантогама с янтарной кислотой связано с возможностью потенцирования друг друга по основным направлениям фармакологических свойств [1, 2]. В тканях организма янтарная кислота является продуктом пятой и шестой реакции цикла Кребса с участием сукцинатдегидрогеназы [3, 4]. Янтарная кислота способна существенно интенсифицировать диффузию кислорода в различные ткани и органы, стимулируя клеточное дыхание в условиях стресса и гипоксии. При добавлении янтарной кислоты скорость потребления кислорода клетками печени увеличивается в 60 раз [5, 6]. Универсальность антигипоксического действия янтарной кислоты позволяет использовать ее для стимуляции регенерации поврежденных тканей. При введении янтарной кислоты в организм нормализуется содержание гистамина и серотонина в крови, повышается микроциркуляция в органах и тканях. Кардиотропное действие янтарной кислоты связано, прежде всего, с активизацией сукцинатдегидрогеназного пути окислительного ресинтеза АТФ в кардиомиоцитах с одновременным снижением уровня жирных кислот и НАД-зависимых субстратов цикла Кребса в

© Сливкин А. И., Сироткина Г. Г., Сливкин Д. А., Николаевский В. А., Лапенко В. Л., Филонова Е. В., 2010

зоне гипоксии [7]. Противоишемический эффект янтарной кислоты связан с активацией сукцинат-дегидрогеназного окисления и восстановлением активности ключевого фермента дыхательной цепи митохондрий клеток — цитохромоксидазы [8, 9]. Антистессорное и ноотропное действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот и увеличением содержания в мозге гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) через шунт Робертса. Установлено адаптогенное действие янтарной кислоты при тяжелых физических нагрузках, стрессах, связанных с травмами [10]. Важным свойством янтарной кислоты является ее детоксикационное действие при применении химиотерапевтических препаратов [11].

В целом янтарная кислота обеспечивает при стрессе, гипоксии и интоксикациях максимальную энергизацию дыхательной цепи, восстановление пиридиннуклеотидов в митохондриях, тормозит реакции липопероксидации [12, 13]; способствует нормализации состояния организма [14, 15].

Пантогам является наиболее мягко действующим метаболическим церебропротектором с минимально выраженным стимулирующим влиянием на ЦНС. Метаболическая активность препарата обусловлена заменой фрагмента β-аланина в молекуле пантотеновой кислоты на ГАМК. Этот гомолог — кальция D-(+)-гомопантотенат (ПГМ) имеет широкий спектр фармакологической активности: ноотропное, адаптогенное, мнемотропное, антиастеническое, психостимулирующее, антидепрессивное, седативное, противоэпилептическое. ПГМ

улучшает кровоснабжение и повышает устойчивость к гипоксии, стимулирует анаболические процессы в нейронах. Препарат широко применяется в педиатрии: терапии и профилактике состояний психического недоразвития после асфиксии новорожденных, перенесенных энцефалитов и менингитов, речевой патологии, олигофрении, гипердинамическом синдроме, последствиях черепно-мозговых травм и др [16, 17].

Для обоснования целесообразности создания комбинированной лекарственной формы ноотропного действия были проведены экспериментальные скрининговые исследования противогипоксической активности смеси пантогама и кислоты янтарной.

Противогипоксическая активность изучалась в опытах на белых беспородных мышах массой 18—24г в условиях моделирования гипоксической, гипобарической, гемической гипоксии [18, 19]. Исследуемые вещества и их смесь вводились перорально в дозах по 40 мг/кг в пересчете на действующее вещество за 30 минут до создания гипоксии. Антигипоксический эффект определялся по продолжительности жизни мышей в эксперименте в сравнении с контролем (табл.1).

Острую гипоксическую гипоксию вызывали методом размещения лабораторных животных в банки равного объема и формы с плотно закрывающимися крышками. Отсчет времени проводили с момента герметизации банок [18, 19]. Острую гипобарическую гипоксию воспроизводили поднятием белых мышей на высоту 11000м (198,7—

Таблица 1

Противогипоксическая активность исследуемых объектов на мышах

Исследуемые объекты		Вид активности во времени		
		Гипоксическая, <i>t</i> , мин	Гипобарическая, <i>t</i> , с	Гемическая, <i>t</i> , мин
Контрольная группа мышей	$p > 0,05$ по отношению к контролю	28,0±0,99	22,0±0,30	14,8±0,50
Пантогам	$p > 0,05$ по отношению к контролю	36,2±0,70	29,4±0,70	15,5±0,50
*Янтарная кислота	$p > 0,05$ по отношению к контролю	35,1±0,90	34,0±0,40	16,6±0,50
*Смесь пантогама и к-ты янтарной (1:1)	$p > 0,05$ по отношению к контролю	49,4±1,0	40,1±0,70	20,0±0,50
*Смесь пантогама (0,35), к-ты янтарной (0,35) и хитозана(0,30)	$p > 0,05$ по отношению к контролю	50,6±1,1	43,2±0,80	21,8±0,50

* Изменения показателей статистически значимы ($p > 0,05$) относительно контрольной группы.

185 мм рт. ст.) в условиях герметичной барокамеры со скоростью подъема 40—50 м/с. Предварительно у мышей определялся исходный уровень — устойчивость к гипоксии. Эффект оценивался по времени пребывания животных на заданной высоте до наступления судорог: при появлении второго агонального вдоха производился отсчет времени выживания и давление в барокамере постепенно нормализовали. Острая гемическая гипоксия вызывалась введением внутривенно нитрита натрия в дозе 200 мг/кг как метгемоглабинообразователя. Отсчет времени жизни мышей начинался сразу после введения нитрита натрия до гибели животного. С целью исключения случайностей экспериментальные мыши содержались в стандартных условиях и брались на опыт в одно и то же время [18].

Статистическая обработка полученных в эксперименте материалов проводилась в соответствии с требованиями ГФ XI на персональном компьютере с использованием программ для статистической обработки (Statgraphics plus 5.1).

В результате исследования при моделировании гипоксической гипоксии выявлено увеличение продолжительности жизни животных более чем на 64% после введения смеси пантогама с кислотой янтарной и более чем на 66% после введения смеси пантогама с кислотой янтарной и хитозаном относительно контрольной группы. Это превышает данный показатель отдельно для пантогама (24%) и янтарной кислоты (31%). В условиях гипобари-

ческой гипоксии отмечено увеличение продолжительности жизни мышей при введении пантогама на 34%, янтарной кислоты — на 58%, смеси пантогама с янтарной кислотой — на 82%, смеси пантогама с янтарной кислотой и хитозаном — на 84% в сравнении с контролем. В условиях гемической гипоксии зафиксировано увеличение времени выживания при введении пантогама — на 9,2%, янтарной кислоты — на 11,0%, смеси пантогама с кислотой янтарной — на 28%, смеси пантогама с кислотой янтарной и хитозаном — на 33%.

В качестве объектов исследования были использованы промышленные образцы субстанции пантогама (производитель ФГУП «СКТБ «Технолог» Минобразования России), субстанции янтарной кислоты (производитель ООО «Полисинтез», Россия).

На основании анализа литературных данных по составам лекарственных препаратов, предназначенных для лечения заболеваний головного мозга, нервной системы, нарушений обменных процессов, содержащих близкие по структуре или технологическим характеристикам и физико-химическим свойствам действующие вещества и, соответственно, прогнозирования влияния подобранных материалов на технологические свойства получаемых таблеток была разработана композиция вспомогательных веществ: метилцеллюлозы, лактозы, стеарата кальция, талька, карбоната магния (табл. 2). Для отбора наиболее перспективной композиции по известным методикам [20, 21]

Таблица 2

Состав таблеток пантогама с кислотой янтарной

№ п/п	Наименование компонентов	Количество компонентов на 1 таблетку по шести составам, г					
		1	2	3	4	5	6
Лекарственные вещества							
1	Пантогам (ФСП42-0348395903)	0,20	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20
2	Кислота янтарная (ФСП 42-0009-00)	0,20	0,20	0,10	0,20	0,20	0,20
Вспомогательные вещества							
3	Лактоза гранулированная	0,06	0,065	0,055	0,045	0,05	0,06
4	Метилцеллюлоза	0,04	0,035	0,045	0,055	0,05	0,04
5	Стеарат кальция	0,006	0,01	0,005	0,01	0,01	0,01
6	MgCO ₃ (ГФХ,с382)	0,045	0,045	0,045	0,040	0,045	0,040
7	Тальк (ФС 42-0066-01)	0,005	0,005	0,01	0,01	0,005	0,01
	Итого	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500

Таблица 3

Технологические свойства фармацевтических смесей ($x, n = 6,0$)

№ п/п	Наименование показателя	Номер состава смеси					
		1	2	3	4	5	6
1	Сыпучесть, г/с	7,8	7,4	7,3	7,6	7,9	7,2
2	Насыпная масса, г/см ³	0,70	0,72	0,69	0,67	0,7	0,66
3	Прессуемость, Н	80	84	77	80	85	79
4	Угол естественного откоса, °	48	51	49	53	50	52
5	Влажность, %	4,04	4,00	3,92	4,10	4,01	4,05

Таблица 4

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

Таблица 5

Динамика высвобождения пантогама и кислоты янтарной 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

определялись технологические показатели модельных смесей.

Из данных табл. 3 видно, что лучшими технологическими характеристиками обладает состав №5. Относительно хорошая сыпучесть и прессуемость позволили прогнозировать возможность получения таблеток методом прямого прессования. Смешивание действующих и вспомогательных веществ проводилось в лабораторном смесителе СЛ-АПМ-30. Прессование таблеток проводилось на ручном прессе при давлении 120 МН/м². Качество полученных таблеток оценивалось по внешнему виду, распадаемости, прочности в соответствии с требованиями ГФ XI [22]. Полученные таблетки — белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской, по внешнему виду соответствуют требованиям ГФ XI [22]. По распадаемости и прочности на истирание (табл. 4) состав №5 обеспечивает получение таблеток с хорошими показателями.

Динамика высвобождения пантогама и кислоты янтарной из таблеток состава №5 оценивалась на приборе «вращающаяся корзинка» модели РС-1. Данные эксперимента по тесту «Растворение» представлены в табл. 5.

Таким образом, благодаря сочетанию технологичности состава вспомогательных веществ получена таблетированная форма, содержащая: пантогам, кислоту янтарную, лактозу, метилцеллюлозу, кальция стеарат, магния карбонат, тальк с приемлемыми характеристиками по качеству

С целью сравнения качественных характеристик твердых лекарственных форм новой композиции из пантогама и янтарной кислоты, оптимизации состава и условий изготовления таблетированной лекарственной формы были проведены исследования по разработке таблеток с использованием метода гранулирования с последующим нанесением защитного полимерного покрытия.

Приготовление таблеточной смеси: компоненты отвешивались в необходимом количестве каждый; в ступку вносилась кислота янтарная, затем вносился пантогам и совместно растирались. Технологические свойства полученной смеси представлены в табл. 6.

Картофельный крахмал вводился в таблеточную массу на стадии опудривания совместно со скользящими компонентами (тальк, стеариновая кислота).

В эксперименте с целью разработки технологии получения таблеток-ядер пантогама и кислоты янтарной были созданы шесть модельных смесей при использовании различных комбинаций вспомогательных веществ (табл. 7).

Полученные составы смешивались с увлажнителями до получения однородных масс. В качестве увлажнителей использовались 5%-ный крахмальный клейстер (состав 1, 2, 3) и 10%-ный водный

раствор поливинилпирролидона (коллоидон 25) (состав 4, 5, 6). После чего полученные массы подвергались грануляции через сито с размером отверстий 3 мм, сушились при 40° С до остаточной влажности около 3%. Полученная сухая масса протиралась сквозь сито с размером отверстий 1,5 мм и опудривалась лубрикантами. Полученные грануляты оценивались по технологическим характеристикам (табл. 8).

Таблица 6

Технологические характеристики субстанций и их смеси

Наименование измеряемого показателя	Характеристики компонентов		
	Янтарная кислота	Пантогам	Смесь пантогама и янтарной к-ты
Сыпучесть, г/см	12,2	7,8	11,58
Насыпная масса, г/см ³	0,65	0,91	0,6
Прессуемость, Н	52	Не прессуется	46
Угол естественного откоса, °	32	50	39
Остаточная влажность, %	3,1	2,2	4,7

Таблица 7

Составы модельных смесей таблеток пантогама с кислотой янтарной

Название компонента	Количество компонентов в составах на одну таблетку, г					
	1	2	3	4	5	6
Субстанции						
Пантогам	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
К-та янтарная	0,05	0,07	0,04	0,05	0,05	0,05
Наполнители						
Картофельный крахмал	0,088					0,044
Лактоза		0,068				
Маннит			0,099		0,086	0,04
Магния карбонат основной				0,088		
Связующие вещества						
*Крахмал (5% клейстер)	0,002	0,002	0,001			
*Поливинилпирроллидон (10% водный)				0,002	0,004	0,006
Лубриканты						
К-та стеариновая	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

* — в пересчете на сухое вещество.

Технологические характеристики гранулятов и полученных таблеток ($x, n = 6$)

№ п/п	Наименование показателя	№ состава смеси					
		1	2	3	4	5	6
Грануляты							
1	Сыпучесть, г/с	8,7	8,0	9,1	10,2	10,8	11,2
2	Насыпная масса, г/см ³	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
Таблетки							
6	Давление выталкивания, МН/м ²	3,2	4,0	3,1	3,8	4,1	3,5
7	Истинная плотность, г/см ²	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

Полученные характеристики гранулятов (табл. 8) показывают, что составы с применением в качестве увлажнителя 5 % крахмального клейстера дают недостаточно прочные гранулы (отсев 27—30 %, прессуемость 42,1—50,0). Гранулят состава №6 дает наименьшее количества отсева, обладает лучшей сыпучестью (11,2 г/с), достаточно высокой прессуемостью (84 Н). Прессование таблеток проводилось на ручном прессе при давлении 120 МН/м². Технологические характеристики полученных таблеток определялись с применением известных методик по ГФХІ [20, 22]. При этом таблетки состава №6 отличаются высокой прочностью и оптимальным временем распадаемости (10,5 мин). Средняя масса полученных таблеток 0,20 г.

По причине гигроскопичности и кислого вкуса полученных таблеток было решено целесообразным нанесение на них защитного покрытия. Покрытие осуществлялось на лабораторной установке псевдооживленного слоя с одной форсункой в перфорированном барабане. В качестве пленкообразователя использовался товарный сополимер этилакрилата и метакриловой кислоты колликут МАЕ 100 (Kollicoat МАЕ 100). Оптимальным найден следующий состав по покрытию: на 100г спиртового раствора полимер Колликут МАЕ 100—5,00%, пропиленгликоль (пластификатор) — 0,90%, титана диоксид (фотопротектор) — 2,30%. Нанесенное покрытие в виде оболочки в

Таблица 9

Динамика высвобождения пантогама и кислоты янтарной из таблеток

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

пересчете на 1 таблетку составляет в среднем 8,6% от ее веса. Масса покрытых оболочкой таблеток составила $0,219 \pm 0,003$ г. Таким образом, ацидореzистентная оболочка была равномерной и гладкой.

Оценивалась динамика высвобождения пантогама и кислоты янтарной из таблеток состава №6 на приборе «вращающаяся корзинка» модели РС-1. Данные эксперимента по тесту «Растворение» представлены в табл. 9.

Полученные таблетки соответствуют требованиям ГФ ХІ [22].

ВЫВОДЫ

При пероральном введении пантогама совместно с кислотой янтарной, хитозаном и их смесью

установлено, что противогипоксическая активность значительно увеличивается при введении смеси.

На основании проведенных теоретических и экспериментальных исследований предложена композиция и разработаны условия для получения таблеток ноотропного действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Венгеровский А.И. Влияние силимарина и его комбинации с янтарной кислотой на биоэнергетику головного мозга при экспериментальном ингибировании β -окисления жирных кислот / А.И. Венгеровский, В.А.Хазанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2007. — Т. 70, №2, С. 51—55
2. Маслова О.И. Тактика реабилитации детей с задержками нервно-психического развития. / О.И. Маслова // Русский медицинский журнал — 2000 — №8(18). С. 46—48.
3. Ивницкий Ю.Ю. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма / Ю. Ю. Ивницкий, А. И. Головкин, Г. А. Софронов. — СПб.,: Лань, 1998. 82 с.
4. Пат. 2237056 Российская Федерация, МКП7 С07 С55/10. Способ получения янтарной кислоты / Кондрашова М.Н. [и др.] — N~2003107415/04; заявл. 18.03.2003; опубл. 27.09.2004.
5. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии / А.И. Федин // Атмосфера. Нервные болезни. — 2002. — №1. — С.15—18.
6. Коваленко А.В. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы / А.В. Коваленко, Н.В. Белякова // Фармация. — 2000. — № 5—6. — С. 40—43.
7. Медведев Ю.В. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма / Ю. В. Медведев, А.Д. Толстой М.: ООО «Терра — Календер и Промоушн», 2000. — 232 с.
8. Маевский Е.И. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий / Е. И. Маевский — Пущино: ИТЭБФ РАН, 2001. — 155с.
9. Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцеренов Б.В. // Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями / Г.А. Ливанов, В.В. Мороз, Б.В. Батоцеренов и др // Анестезиология и реаниматология. 2003. — № 2. — С.51—54.
10. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии / А.И. Федин // Атмосфера. Нервные болезни. — 2002. — №1. — С. 15—18.
11. Султанов Г.А. Антиоксиданты и их применение в медицинской практике / Г.А. Султанов, Э.Х. Азимов, К.Г. Ибишов // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 2004. — №4. — С.94—96.
12. MacDonald M.J. Effect of esters of succinic acid and other citric acid cycleintermediates on insulin release and inositol phosphate formation by pancreaticislets / M.J. MacDonald // Arch. Biochem. Biophys. — 1989. — V. 269. P.400—406.
13. Шилов А. М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике / А.М. Шилов // Рус. мед. жури. — 2004. — № 2. — С.112—114.
14. Сапронов Н.С. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы / Н.С.Сапронов — СПб., Терра, 1994. — 132с.
15. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология: Учебник. В 3 томах Т.П. М., 2002. С.26—68.
16. Ключников С.О., Кантемирова Е.А. Пантогам и Элькар как средства «метаболической» коррекции у часто болеющих детей / С.О. Ключников, Е.А. Кантемирова // Практика педиатра — 2006 — №2. С.11—14.
17. Маслова О.И., Шелковский В.И. Пантогам и детская психоневрология. / О.И Маслова, В.П. Шелковский // сб.науч. тр.: «Пантогам. Двадцатилетний опыт применения в психоневрологии».М., 1998; 50—3.
18. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У Хабриев. — Москва, 2000. — 155 с.
19. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В.Гацура. — Москва: Медицина, 1974. — 108 с.
20. Андрианов Е.И. Методы определения структурно-механических характеристик порошкообразных материалов / Е. И. Андрианов. — М.: Химия, 1982. — 255 с.
21. Езерский М.Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу / М.Л. Езерский // Химико-фармацевтический журнал. — 1977. — №8. — С 98—114
22. Государственная фармакопея СССР / МЗ СССР. — изд. XI, доп. — М.: Медицина, 1990, вып. 2 — с.154—160.

Сливкин Алексей Иванович — профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ; e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Сливкин Денис Алексеевич — аспирант Российского университета дружбы народов; e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Slivkin Alexsey I. — professor head of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, Voronezh State University; e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Slivkin Denis A. — Russian State University of Friendship; e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Филонова Елена Васильевна — студентка 5 курса фармацевтического факультета ВГУ; e-mail: lenochkafilonova@yandex.ru

Сироткина Галина Георгиевна — доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ; тел. (4732) 530380

Николаевский Владимир Анатольевич — профессор, заведующий кафедрой фармакологии ВГУ; тел. (4732) 530380, e-mail: nikolaevsky@pharm.vsu.ru

Лапенко Виктор Лаврентьевич — младший научный сотрудник кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ; тел. (4732) 530380

Filonova Elena V. — student, pharmaceutical faculty, Voronezh State University; e-mail: lenochkafilonova@yandex.ru

Sirotkina Galina G. — docent of the chair of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, Voronezh State University; tel.: (4732) 530380

Nicolaevsky Vladimir A. — professor, chair of pharmacology department, Voronezh State University; tel.: (4732) 530380, e-mail: nikolaevsky@pharm.vsu.ru

Lapenko Viktor L. — junior research assistant of the chair of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, Voronezh State University; tel.: (4732) 530380