

## РАЗРАБОТКА СИРОПООБРАЗНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ПАНТОГАМА, КИЛОТЫ ЯНТАРНОЙ И ХИТОЗАНА

А. И. Сливкин<sup>1</sup>, М. А. Веретенникова<sup>1</sup>, В. Ф. Дзюба<sup>1</sup>, Д. А. Сливкин<sup>2</sup>,  
В. А. Николаевский<sup>1</sup>, А. С. Беленова<sup>1</sup>, С. Н. Суслина<sup>2</sup>, М. И. Рецкий<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный университет

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов

<sup>3</sup>Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии

Поступила в редакцию 04.06.2012 г.

**Аннотация.** Разработаны и исследованы сиропы на сахарозе, сорбите и хитозане, содержащие в качестве действующих веществ пантогам и янтарную кислоту, предназначенные для коррекции интеллектуально-мнестических функций у детей.

**Ключевые слова:** сироп, вязкость, пантогам, янтарная кислота, хитозан, детская лекарственная форма

**Abstract.** Syrups on sucrose, hitosan and the sorbite, containing as an active ingredients pantogas and amber acid are developed and investigated.

**Keywords:** syrup, viscosity, pantogas, amber acid, hitosan, children's medicinal form

### ВВЕДЕНИЕ

Нервно-психические заболевания у детей остаются одной из важнейших проблем педиатрии. Ноотропная концепция стала крупнейшим вкладом в развитие психофармакологии. В последние десятилетия создано значительное количество ноотропных средств, применяемых для лечения и коррекции интеллектуально-мнестических расстройств, дисфункций развития [1]. К числу препаратов нейрометаболического действия относится пантогам, уникальность которого обусловлена сочетанием ноотропного, антигипоксанта и противосудорожного эффектов, а также его успешным применением для лечения детей с заболеваниями ЦНС при наличии судорожного синдрома. Для детской практики пантогам выпускается в виде 10% сиропа, недостатком которого является горький вкус, наличие консервантов, ограни-

ченный срок годности, наличие аспартама, зачастую вызывающего после истечения половины срока годности аллергию, головные боли, бессонницу [2].

Янтарную кислоту используют в комплексе с различными медикаментами для усиления их эффекта или снижения их токсичности.

Актуален дальнейший поиск и создание новых лекарственных форм ноотропного действия для педиатрии.

Цель настоящего исследования – разработка и изучение новой, стабильной и эффективной лекарственной формы – сиропа, содержащего пантогам, янтарную кислоту и хитозан для лечения заболеваний ЦНС у детей.

Сиропа получали традиционным способом [3] на сахарозе, сорбите, варьируя количеством хитозана, взятого в качестве структурообразователя и загустителя [4, 5]. Эксперимент проводили на пяти моделях, внешне соответствующих по консистенции, составы которых представлены в таблице 1.

© Сливкин А. И., Веретенникова М. А., Дзюба В. Ф., Сливкин Д. А., Николаевский В. А., Беленова А. С., Суслина С. Н., Рецкий М. И., 2013

Основное внимание было уделено изучению свойств, биодоступности и созданию методов стандартизации полученных сиропов. Разработана методика определения содержания хитозана в составе новой лекарственной формы.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Определение плотности сиропов проводили по методу 1, описанному в ГФ XI с. 24 [6], с помощью пикнометра. Результаты представлены в таблице 2.

Измерения относительной вязкости проводилось на вискозиметре Уббелодде типа ВПЖ-4 по общепринятой методике [6]. Измерение времени проводилось не менее 5 раз относительно воды. При этом разность между наибольшим и наименьшим временем истечения жидкости между отметками не превышала 0,3% среднего значения (таблица 3).

Реологические исследования сиропа. Изучение реологии сиропов (эффективная вязкость, напряжение сдвига) с различными концентрациями структурообразователя – хитозана, позволило установить прямую зависимость величины напряжения сдвига и обратную зависимость эффективной вязкости от градиента скорости сдвига исследуемых образцов. Измерение вязкости проводили на приборе Реотест – 2 укомплектованного термостатом и самопишущим устройством. Выявлено, что концентрация хитозана и температура сиропа изменяют значения реоло-

гических показателей лекарственных форм (ЛФ). Увеличение концентрации хитозана в диапазоне от 0,5% до 2,5% приводит к росту значений эффективной вязкости до 2,5 Па·с при градиенте скорости сдвига  $27\text{с}^{-1}$ . Повышение температуры приводит к уменьшению эффективной вязкости.

Графическая зависимость логарифма эффективной вязкости  $\lg \eta_{\text{эф}}$ , Па·с от логарифма градиента скорости сдвига  $\lg Dr$ ,  $\text{с}^{-1}$  в образцах ЛФ составов 1-5 имеют вид прямых (рис. 1).

Подлинность действующих веществ в сиропах устанавливали с помощью специфических реакций. Количественное содержание пантогама и кислоты янтарной определялось комплексонометрически и кислотно-основным титрованием соответственно.

Разработана методика гравиметрического определения хитозана в составе сиропа. Для этого 100 мл сиропа помещали в колбу Вюрца емкостью 150 мл, снабженную капилляром для регулируемой подачи воздуха. Воду из состава сиропа отгоняли под вакуумом до образования гелеобразного осадка. После удаления влаги остаток в колбе Вюрца обрабатывали 2 Н водным раствором NaOH. Образовавшуюся суспензию фильтровали. Остаток на фильтре переносили в воронку Бюхнера. Смесь промывали 1500 мл воды очищенной до полного извлечения ионов на-

Таблица 1

Составы сиропов

№ состава	пантогам, %	кислота янтарная, %	хитозан, %	сахар, %	сорбит, %	бензоат натрия, %	общий объем, мл
1	10,0	0,5	0,5	5,0	-	0,05	100
2	5,0	5,0	1,25	5,0	-	0,05	100
3	5,0	5,0	2,5	-	20,0	0,05	100
4	5,0	5,0	1,0	-	10,0	0,05	100
5	2,5	2,5	1,0	-	5,0	-	100

Таблица 2

Результаты определения плотности сиропов

№ п/п	состав 1	состав 2	состав 3	состав 4	состав 5
Значение плотности, г/см <sup>3</sup>	1,09765	1,059301	1,06276	1,0405	1,0389

Таблица 3

Результаты определения относительной вязкости сиропов

№ п/п	состав 1	состав 2	состав 3	состав 4	состав 5
Значение относительной вязкости, Па·с	4,58	32,49	76,99	8,70	7,0

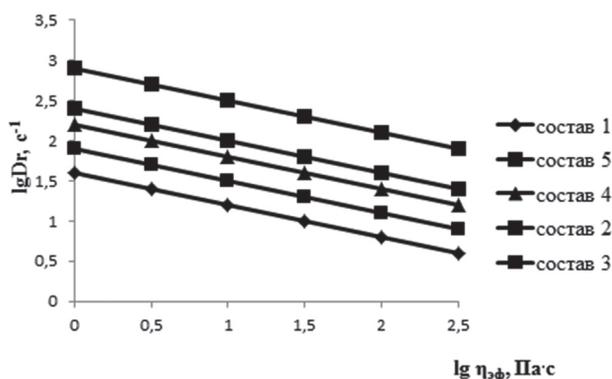


Рис. 1. Зависимость логарифма эффективной вязкости от логарифма градиента скорости сдвига в образцах разработанных сиропов с различным содержанием хитозана

трия из системы. Контроль осуществляли по показателю рН. Образовавшийся остаток на фильтре представляет собой аморфное хлопьеобразное вещество. После сушки полученный хитозан, растворимый в 2% растворе уксусной кислоты, доводили до постоянной массы и рассчитывали его содержание в сиропе.

На основании полученных результатов определены оптимальные условия хранения сиропа с пантогамом и янтарной кислотой: в герметичной стеклянной посуде при температуре от 4 до 20 °С. Также оценены микробиологическая чистота и стабильность разработанной лекарственной формы.

Одним из требований стандартизации сиропов является стабильное состояние микробного присутствия в ЛФ в течение обозначенного срока хранения в процессе допустимых норм [7]. Существуют определенные требования к микробиологической чистоте сиропов:

1. общее число грибов – не более 100 в 1,0 г или в 1,0 мл;
2. общее число аэробных бактерий – не более 1000 в 1,0 г или в 10 мл;
3. отсутствие *Escherichia coli* в 1,0 г или 1,0 мл.

В данной работе микробиологический контроль проводили для всех образцов в соответствии с ГФ XII-ОФС 420067-07 на микробиологическую чистоту. Испытания проводили со вновь приготовленными по разработанным

методикам образцами (табл. 1) №1-5, а также через 3, 12, 24 месяца их хранения по известной методике [7, 8]. Полученные результаты представлены в сводной таблице 4.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что все пять образцов разработанных сиропов соответствуют требованиям нормативной документации по микробиологической чистоте на протяжении всего периода хранения. Анализ полученных результатов показывает, что общее число грибов и аэробных бактерий в 1,0 г проб из разработанных лекарственных форм ниже допустимых норм, а *Escherichia coli* полностью отсутствуют.

Исключение бензоата натрия из образца №5 не оказало влияния на стабильность и микробиологическую чистоту сиропа, вероятно за счет антибактериального действия хитозана.

Таким образом, можно прийти к заключению, что все 5 видов сиропов стабильны по микробиологическим показателям качества в течение 24 месяцев хранения при 4±1 °С, что позволяет рекомендовать срок годности препаратов в условиях холодильной камеры в течение двух лет.

Фармакологические исследования сиропа проводили на белых беспородных крысах массой 130-150 г, которым в дозе 50 мг/кг перорально вводили перспективный состав в сравнении с субстанцией пантогама.

Ранее проводились фармакологические исследования нейротропных, ноотропных лекарственных средств, например, производных ГАМК и ГОМК [9, 10]. В данных работах решались вопросы, касающиеся разработки методических подходов по созданию оптимальных составов разрабатываемых и изучаемых лекарственных форм, основанных на проведении комплексных исследований, включая фармакокинетику.

В опытах на животных при изучении фармакокинетических процессов всасывания, элиминации и распределения в организме препаратов пантогама и янтарной кислоты, их биодоступности предоставляется возможность оптимизировать состав и технологию

Показатели стабильности и микробиологической чистоты сиропа, содержащего хитозан

Номер образца	Определение числа аэробных бактерий в 1,0 г пробы			Определение общего числа грибов в 1,0 г пробы			Определение Escherichia coli в 1,0 г	
	Количество выросших аэробных бактерий при разведении			Количество бактерий в 1,0 г	Количество выросших грибов при разведении			Количество грибов в 1,0 г
	1:10	1:100	1:1000		1:10	1:100		
*Результаты микробиологической загрязненности «свежих» сиропов								
1	21,3	1,4	0,0	$2,3 \cdot 10^2$	0,3	0,0	4	отсутствуют
2	21,5	1,5	0,0	$1,9 \cdot 10^2$	0,5	0,0	5	отсутствуют
3	22,1	1,6	0,0	$2,3 \cdot 10^2$	0,4	0,0	4	отсутствуют
4	21,9	1,2	0,0	$1,6 \cdot 10^2$	0,4	0,0	5	отсутствуют
5	23,2	1,7	0,0	$1,7 \cdot 10^2$	0,3	0,0	5	отсутствуют
*Результаты микробиологической загрязненности сиропов через 6 месяцев хранения при $4 \pm 1$ °С								
1	25,0	1,9	0,0	$3,2 \cdot 10^2$	0,7	0,0	5	отсутствуют
2	24,3	1,8	0,0	$3,3 \cdot 10^2$	0,5	0,0	7	отсутствуют
3	24,5	1,9	0,0	$3,1 \cdot 10^2$	0,7	0,0	5	отсутствуют
4	24,8	1,7	0,0	$3,3 \cdot 10^2$	0,6	0,0	6	отсутствуют
5	24,9	1,8	0,0	$3,2 \cdot 10^2$	0,6	0,0	6	отсутствуют
*Результаты микробиологической загрязненности сиропов через 12 месяцев хранения при $4 \pm 1$ °С								
1	27,0	2,2	0,0	$4,3 \cdot 10^2$	0,6	0,0	6	отсутствуют
2	26,4	2,1	0,0	$4,2 \cdot 10^2$	0,6	0,0	7	отсутствуют
3	26,6	2,0	0,0	$4,4 \cdot 10^2$	0,7	0,0	6	отсутствуют
4	26,8	2,1	0,0	$4,3 \cdot 10^2$	0,6	0,0	7	отсутствуют
5	26,7	2,2	0,0	$4,4 \cdot 10^2$	0,7	0,0	7	отсутствуют
Контроль развод. жидкости	При посеве разводящей жидкости на питательную среду рост микроорганизмов не выявлен							
Контроль среды	При инкубации питательных сред без посева в термостате при $32,5$ °С в течение всех исследований роста микроорганизмов не наблюдалось							
*Результаты микробиологической загрязненности сиропов через 24 месяцев хранения при $4 \pm 1$ °С								
1	28,3	2,7	0,0	$6,9 \cdot 10^2$	0,88	0,0	7	отсутствуют
2	28,0	2,6	0,0	$7,3 \cdot 10^2$	0,90	0,0	8	отсутствуют
3	28,2	2,9	0,0	$6,8 \cdot 10^2$	0,87	0,0	7	отсутствуют
4	28,2	2,9	0,0	$7,1 \cdot 10^2$	0,89	0,0	8	отсутствуют
5	28,1	2,6	0,0	$7,2 \cdot 10^2$	0,89	0,0	7	отсутствуют
Контроль среды	При инкубации питательных сред без посева в термостате при $32,5$ °С в течение всех исследований роста микроорганизмов не наблюдалось							
Контроль развод. жидкости	При посеве разводящей жидкости (ФБР с твином) на питательную среду рост микроорганизмов не выявлен							

\* В таблице приведены среднестатистические результаты микробиологических исследований для всех образцов; для каждого образца исследованию подвергались 10 проб, на всех стадиях сроков хранения.

приготовления сиропов и рационально подобрать лечебную дозу.

В наших исследованиях методом регрессивного анализа установлена взаимосвязь между фармацевтическими и фармакокинетическими параметрами: коэффициентом диффузии пантогама из лекарственной формы и скоростью всасывания в системный кровоток. Показано, что в условиях *in vitro*

высвобождение пантогама и янтарной кислоты из сиропа описывается уравнением Хигучи. Субстанции и лекарственную форму – сироп, вводили животным перорально. Расчет фармакокинетических параметров, таких как максимальная концентрация ЛВ ( $C_{max}$ ), скорость очищения плазмы от ЛВ ( $C_{app}$ ), время достижения максимальной концентрации ЛВ ( $T_{max}$ ), кажущийся объем распределения

Метрологические характеристики разработанной методики определения D-пантолактона при  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ ;  $t(p, t) = 2,8$

Используемое вещество	Концентрация взятая; мкг/мл	Найдено, мкг/мл	$S_2$	$S_x$	f	E%	x
D-пантолактон	50	55,01	0,170	0,399	4	2,01	1,11
	100	99,12	0,606	0,771	4	2,20	2,18
	150	148,89	1,249	1,119	4	2,14	3,19

( $V_d$ ), полупериод элиминации ЛВ из плазмы ( $T_{1/2\text{ el}}$ ), полупериод всасывания ЛС из ЖКТ ( $T_{1/2\text{ abs}}$ ), константа скорости элиминации ЛС из плазмы ( $K_{\text{el}}$ ), константа скорости всасывания из ЖКТ ( $K_{\text{abs}}$ ), площадь под кинетической кривой «концентрация-время» (AUC), среднее время пребывания препарата в организме (MRT) осуществляли с помощью программы «Comstat». Применялись модельные и немодельные методы. Разработку методик количественного определения в биоматериале пантогама осуществляли на основе работ Насыбулиной Н.М. и др. [9-13]. Количественную оценку проводили по лактонной форме D-пантолактону методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ). В качестве циклизирующего агента использовалась 10%-ная хлористоводородная кислота. Параллельно эксперименты проводились со стандартным образцом D-пантолактона. Превращение в лактонную форму в процентах оценивали по калибровочной кривой стандартного раствора лактонной формы и раствора после циклизации гопантенной кислоты. Расчет осуществляли по формуле:

$$K = (\text{tg}\beta / \text{tg}\alpha) \cdot 100\%,$$

Таблица 6

Фармакокинетические параметры пантогама в плазме крыс (дозе 50 мг/кг)

Параметры	Субстанция РСО	Сироп
AUC, ч·мкг/мл	221,7	161,22
$K_{\text{abs}}$ , ч <sup>-1</sup>	0,82	1,59
$T_{1/2\text{ abs}}$ , ч	0,82	1,02
$T_{1/2\text{ el}}$ , ч	1,09	1,18
$K_{\text{el}}$ , ч <sup>-1</sup>	0,44	0,57
$T_{\text{max}}$ , ч	1,20	1,41
$C_{\text{max}}$ , мкг/мл	50,81	49,10
$Cl_{\text{app}}$ , л/ч	0,34	0,29
$V_d$ , л/кг	0,70	0,70
MRT, ч	3,11	2,50

где,  $\text{tg}\beta$  – тангенс угла наклона калибровочной кривой раствора лактона, полученного в процессе циклизации пантогама по отношению к оси абсцисс;  $\text{tg}\alpha$  – тангенс угла наклона калибровочной кривой стандартного раствора D-пантолактона по отношению к оси абсцисс.

Для анализа использовали ГЖХ с пламенно-ионизационным детектором. Лактон экстрагировали хлороформом из биоматериала (плазмы) и из раствора стандарта сравнения. В качестве неподвижной жидкой фазы использовался 10 % полиэтиленгликольсукцинат (ПЭГС) на хромосорбате W (80-100 меш.). Анализ проводился при 140 °C со скоростью прохождения газа азота очищенного 40 мл/мин. Время удерживания D-пантолактона 290 с. Пороговая чувствительность метода 1 мкг/мл.

Количественная оценка пантогама в биопробе проводилась методом абсолютной калибровки. Воспроизводимость методики подтверждалась дополнительными исследованиями раствора D-пантолактона: получением и расчётом метрологических характеристик в различных концентрациях.

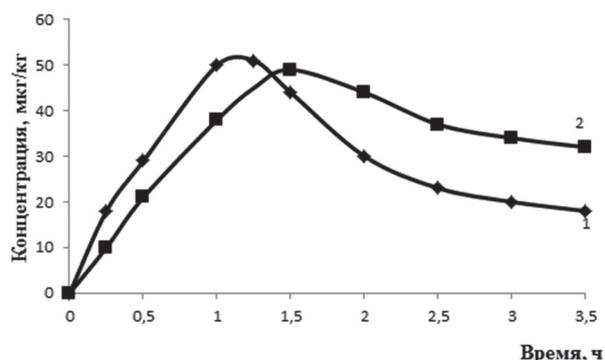


Рис. 2. Концентрационная кривая пантогама в плазме крыс при пероральном введении (доза 50 мг/кг) субстанции (1), сиропа (2).

Из анализа таблицы видно, что ошибка методики находится в пределах  $\pm 2\%$ . Пригодность хроматографической системы оценивалась по следующим параметрам: расчет фактора асимметрии анализируемых веществ, коэффициента распределения и эффективности колонки. Установлен фактор асимметрии пиков ( $T$ ) – не более  $2\%$ ; время удерживания отклоняется не более чем на  $2\%$  от среднего результата. Коэффициент распределения  $R_i$  не менее  $1,0$ , число теоретических тарелок –  $590-600$ . Полученные средние фармакокинетические параметры пантогама при введении  $per os$  в плазме крове приведены в таблице 6.

Площадь под фармакокинетической кривой ( $AUV$ ) в плазме крови животных для сиропа на  $27\%$  меньше, чем для субстанции, константа скорости элиминации несколько (на  $22\%$ ) повышается у сиропа, константа скорости всасывания для сиропа почти в 2 раза ниже по сравнению с субстанцией. Максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови для сиропа достигается спустя  $1,41$  часа, а для субстанции –  $1,21$  часа, то есть данный показатель для сиропа и субстанции различается незначительно. Основываясь на полученных результатах можно предположить, что у лекарственной формы (сироп) прослеживается тенденция к задержке (вероятно большим влиянием хитозана) всасывания действующих веществ в кровотока.

Сопоставительный анализ фармакокинетических параметров субстанции пантогама дает основание сделать вывод, что кинетика его в организме животных описывается уравнением, соответствующим одночастевой модели со всасыванием:

$$C_{(t)} = 84,21 \cdot (e^{-0,42t} - e^{-2,67t}).$$

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований разработаны комбинированные сиропы для лечения заболеваний ЦНС, наиболее перспективными из которых являются сиропы состава 4 и 5.

Подтверждена возможность введения хитозана в сироп и его количественное опреде-

ление методом гравиметрии.

Разработаны методы стандартизации сиропов с пантогамом, кислотой янтарной и хитозаном по показателям плотность, вязкость, идентификация и количественное определение действующих веществ.

Создание новой сиропообразной лекарственной формы пантогама с янтарной кислотой и хитозаном перспективно, исходя из таких параметров как  $AUC$ ,  $K_{ep}$ , биодоступность.

Исследование реологических свойств сиропа с различными концентрациями структурообразователя – хитозана, позволило установить прямую зависимость напряжения сдвига и обратную зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варпаховская И.П. Состояние производства и разработок ноотропных препаратов за рубежом и в России / И.П. Варпаховская // Ремедиум. — 2002. — № 7. — С. 3-8.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 16-е издание. — М.: Медицина, 2010. — 1216 с
3. Муравьев И.А. Технология лекарств. Том 1. — М.: Медицина, 1980. — 704 с.
4. Садакбаева Ж. К. Синтез и характеристика новых гидрогелей на основе хитозана // Материалы Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2005», Москва, 12-15 апр., 2005. Изд-во МГУ. — 2005. — с. 104.
5. Sustained release of indomethacin from chitosan granules/ Hou W.M. [et al.] // Chem Pharm Bull. — 1987 — V. 35, №10. — P. 4249-4254.
6. Государственная фармакопея СССР: вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1990. — 398 с.
7. Государственная фармакопея РФ. — 12-е изд., ч.1. — М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. — 704 с.
8. Пантюхин А.В. Реология и поверхностные явления в фармацевтической технологии/ А.В. Пантюхин. — Саратов: Срат. гос. тех.

ун-т, 2010. — 124 с.

9. Фармакокинетика нового нейротропного препарата кетогомопантотената кальция / Н.М. Насыбулина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. — 1996. — № 12. — С. 18-19.

10. Жердев В.П. Разработка метода количественного определения препаратов пантотеновой кислоты в биологическом материале / В.П. Жердев, Н.М. Насыбулина // Клиническая диагностика. — 1998. — №9. — С. 23.

11. Фармакокинетическое биофармацевтическое исследование детской лекарственной формы ноотропного действия / Н.М. Насыбулина [и др.] // Современные проблемы

фармацевтической науки и практики. Научные труды НИИ фармации. — 1999. — Т. 38, ч. 1. — С. 142-146.

12. Фармакокинетика нейротропного препарата – кетогомопантотената кальция / Н.М. Насыбулина [и др.] // Хим. фарм. журнал. — 1996. — № 12. — С. 18-19.

13. Сравнительное исследование проницаемости через ГЭБ и влияние на мозговой кровоток нового нейротропного средства кетогомопантотената кальция и пантогама // Н.М. Насыбулина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1997. — Т.60, № 2. — С. 58-61.

---

*Сливкин Алексей Иванович* — зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, доктор фарм. наук, профессор

*Веретенникова Мария Александровна* — ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ; e-mail magos\_ultra@mail.ru

*Дзюба Валентина Филипповна* — доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, кандидат фармацевтических наук

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

*Николаевский Владимир Анатольевич* — зав. кафедрой фармакологии ВГУ, доктор мед. наук, профессор.

*Беленова Алена Сергеевна* — младший научный сотрудник кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, кандидат биологических наук

*Суслина Светлана Николаевна* — доцент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, доцент, кандидат фарм. наук;

*Рецкий Михаил Исаакович* — зам. директора по научной работе Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии

*Slivkin Alexsey Y.* — professor, head of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; doctor of pharmaceutical science

*Veretennikova Maria Alexandrovna* — Assistant Professor of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, Voronezh State University; e-mail magos\_ultra@mail.ru

*Dzuba Valentina P.* — Associate Professor of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology, Voronezh State University; candidate of pharmaceutical science

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

*Nikolaevskii Vladimir A.* — Full Professor, head of the pharmacology department, Voronezh State University; doctor of medical science

*Belanova Alena S.* — junior researcher of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University candidate of biology science

*Suslina Svetlana N.* — Associate Professor of the medical faculty Russian State University of Friendship, candidate of pharmaceutical science; e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru

*Reckii Mikail I.* — deputy director of scientific work of Russian research veterinary institute of pathology, pharmacology and therapy Russian Agricultural Academy, doctor of biological science