

СТРЕСС-ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКСТРАКТА КУКУРУЗЫ СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ СУХОГО КАК ЭЛЕМЕНТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА

Л. Г. Дворникова, Ю. В. Кореновский, О. Г. Макарова, А. С. Левашова

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ России

Поступила в редакцию 14.02.2019 г.

Аннотация. Испытания стабильности лекарственных средств являются неотъемлемой частью разработки лекарственных препаратов. Особое значение отводится испытаниям на стабильность суммарных экстракционных препаратов на основе лекарственного растительного сырья, ввиду многочисленности биологически активных веществ в составе и вариабельности показателей качества. К данной группе препаратов относится экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой, обладающий гепатопротекторной активностью.

Целью исследования является установление оптимальных условий хранения экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого и необходимости контролирования климатических параметров при производстве лекарственных форм на его основе.

При проведении стресс-испытаний изучали влияние на экстракт влажности воздуха, естественного и искусственного дневного света, УФ-облучения. Дизайн экспериментов формировали на основании руководств ICH (Q1A, Q1B). В качестве контроля использовали образцы экстракта, не подвергавшиеся деградации. Разложение экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого оценивали методом ВЭЖХ по изменению состава флавоноидов и фенолокислот. Кроме этого, устанавливали изменения в количестве указанных групп биологически активных веществ. Количественное определение флавоноидов в образцах проводили методом дифференциальной спектрофотометрии, основанном на реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом, в пересчете на лютеолин. Содержание фенолокислот определяли прямой спектрофотометрией по методу Фирордта с учетом содержания флавоноидов в пересчете на хлорогеновую кислоту.

Установлено, что повышенная влажность воздуха (60–65 %) и искусственный дневной свет не приводят к значимым изменениям в составе действующих веществ экстракта. Под действием же других источников света происходят значимые изменения качественного состава и содержания флавоноидов и фенолокислот. Следовательно, обязательным условием хранения экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого является защищенное от света место. Вместе с тем, отсутствует необходимость защиты экстракта от повышенной влажности воздуха и освещения в производственных помещениях, ввиду краткосрочности действия данных факторов на экстракт в технологическом процессе.

Ключевые слова: кукурузы столбики с рыльцами, экстракт сухой, стресс-испытания, фотостабильность

Экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой является перспективным гепатопротекторным средством [1] и может стать основой для создания лекарственных препаратов для лечения заболеваний печени.

Важной частью фармацевтической разработки является изучение стабильности активной фармацевтической субстанции [2–4]. Качество, терапевтическая эффективность и безопасность лекарственных средств зависят от их стабильности как при хранении, так и в процессе производства [5].

При разработке технологических регламентов необходимо учесть возможные риски производства и запланировать проведение мероприятий по их предотвращению [6, 7].

Особенностями суммарных (галеновых) фитопрепаратов как лекарственных средств являются сложный химический состав, наличие многочисленных активных компонентов в малых количествах и вариабельность показателей качества, вызванная природным происхождением сырья, условиями его заготовки и хранения [8]. Вследствие указанных особенностей, изменения, происходящие в процессе хранения фитопрепаратов, являются специфическими для конкретно-

© Дворникова Л. Г., Кореновский Ю. В., Макарова О. Г., Левашова А. С., 2019

го вида лекарственного растения, и химический состав некоторых из них может измениться уже через 3-4 месяца хранения [9, 10]. Вышеуказанное свидетельствует о том, что при разработке лекарственных форм суммарных экстракционных препаратов следует уделять особое внимание исследованиям по стабильности и установлению оптимальных условий хранения.

Целью исследования является установление оптимальных условий хранения экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого и необходимости контролирования климатических параметров при производстве лекарственных форм на его основе.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объектом исследования являлся экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой, полученный на кафедре фармации ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России ($0.86 \pm 0.04\%$ флавоноидов и $4.09 \pm 0.10\%$ фенолокислот).

При формировании дизайна стрессовых испытаний опирались на руководства Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических препаратов, используемых человеком (International Conference on Harmonization – ICH) [11, 12].

Для определения влияния влажности воздуха на стабильность экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого образец помещали в стеклянный химический стакан с широким горлышком, обернутый алюминиевой фольгой для исключения влияния солнечного света, и оставляли на 72 ч при относительной влажности воздуха от 60 до 65% [11, 13]. В качестве контроля использовали исходный экстракт, не подвергавшийся деградации.

Для изучения фотостабильности образцы экстракта помещали во флаконы из бесцветного стекла с толщиной стенок не более 3 мм и подвергали принудительной деградации в течение 48 ч под действием следующих источников света: дневной свет; лампа Т8 F18W/54-765 стандартная дневной свет (54-765); УФ-лампа КЛЧ 9/УФ (PL-S 9W/08) G23, излучающая при длине волны 365 нм. В качестве «темного контроля» использовали аналогичные исследуемым образцы, обернутые в алюминиевую фольгу [11, 12, 14].

По истечении указанного времени изучаемые образцы экстракта анализировали по показателям «разложение» и «количественное определение».

Разложение оценивали по изменению состава фенольных соединений [15] экстракта ку-

курузы столбиков с рыльцами сухого методом ВЭЖХ. Анализ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе LC-20 (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором SPD-M20A. Сбор и обработку хроматографических данных осуществляли с помощью программы «LC Solution v.1.24». В качестве неподвижной фазы использовали хроматографическую колонку PerfectChrom 100 C18 (150x4,6 мм, размер частиц сорбента 5 мкм) с предколонкой Orbit 100 C18 (20x4,6мм, размер частиц сорбента 5 мкм). В качестве подвижной фазы использовали элюенты: А – трифторуксусной кислоты водный раствор 0,01%; Б – ацетонитрил 100%. Элюирование проводили в градиентном режиме – изменение концентрации элюента Б от 5% до 55%. Образцы экстракта перед введением в хроматограф растворяли в спирте этиловом 60 %. Объем пробы составлял 20 мкм, температура колонки – 35 °С, скорость подачи подвижной фазы – 1 мл/мин, время хроматографирования – 30 мин. Детектирование осуществляли при длинах волн 324 и 360 нм по времени удерживания (τ , мин) и характеру УФ-спектров (λ_{\max} , нм), снятых в процессе хроматографирования.

Результаты интерпретировались в сравнении с аналогичными показателями стандартных образцов (СО) лютеолина (субстанция-порошок, содержание лютеолина $\geq 97\%$, SIGMA Aldrich, кат. № 72511, США) и хлорогеновой кислоты (субстанция-порошок, содержание хлорогеновой кислоты $\geq 95\%$, SIGMA Aldrich, кат. № C3878, США).

К группе фенолокислот относили соединения, в спектрах которых наблюдались максимумы поглощения при длинах волн 220-230 нм, 280-310 нм, 320-330 нм [16], к группе флавоноидов – соединения, в спектрах которых имеются максимумы поглощения при длинах волн 240-270 нм и 320-380 нм [17].

Количественное определение флавоноидов и фенолокислот осуществляли на спектрофотометре Cary-50 Varian (Agilent Technologies, Австралия). Содержание флавоноидов в образцах экстракта устанавливали методом дифференциальной спектрофотометрии, основанном на реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом ($\lambda=400$ нм), в пересчете на лютеолин-стандарт [18]. Содержание фенолокислот определяли прямой спектрофотометрией ($\lambda=325$ нм) по методу Фирордта с учетом содержания флавоноидов в пересчете на хлорогеновую кислоту [19, 20].

Статистическую обработку данных количественного определения проводили с использованием статистического пакета программы SigmaPlot 11.0 (Systat Software Inc., США). Данные представлены в виде среднего значения $\pm 95\%$ доверительный интервал. Соответствие выборок закону нормального распределения определяли по критерию Шапиро-Уилка. Различия в значениях оценивали по t-критерию Стьюдента и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты ВЭЖХ-анализа состава флавоноидов и фенолокислот в образцах экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого, подвергшихся деградации под действием стресс-факторов, а также в контрольных образцах представлены на рис. 1-8.

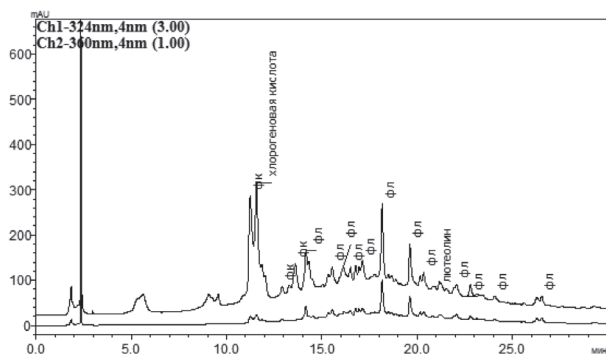


Рис. 1. Хроматограмма экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого (контрольный образец, ФК – фенолокислота, ФЛ – флавоноид)

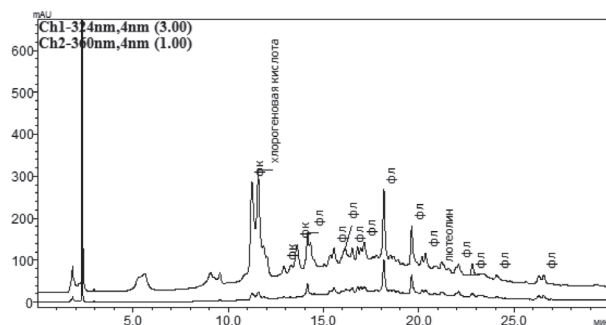


Рис. 2. Хроматограмма экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого (опытный образец, стресс-фактор – влажность воздуха 60-65 %, ФК – фенолокислота, ФЛ – флавоноид)

В результате хроматографического анализа установлена полная идентичность образца экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого, подвергшегося влиянию влажности воздуха, контрольному образцу по качественному составу флавоноидов и фенолокислот (рис. 1-2). При этом

в изучаемых образцах экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого идентифицировано 13 флавоноидов и 4 фенолокислота, в том числе лютеолин и хлорогеновая кислота.

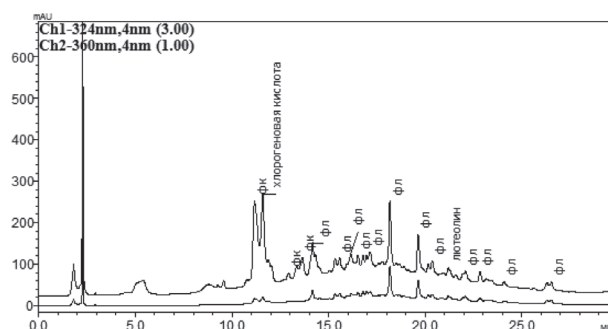


Рис. 3. Хроматограмма экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого (контрольный образец, стресс-фактор – дневной свет, ФК – фенолокислота, ФЛ – флавоноид)

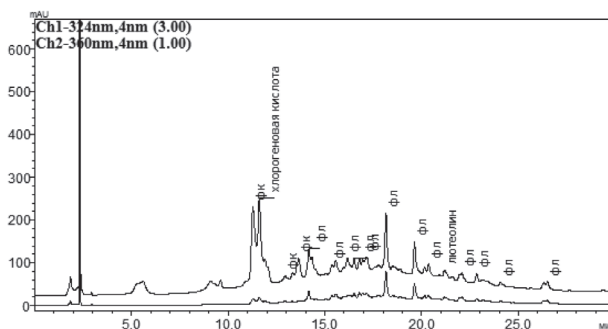


Рис. 4. Хроматограмма экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого (опытный образец, стресс-фактор – дневной свет, ФК – фенолокислота, ФЛ – флавоноид)

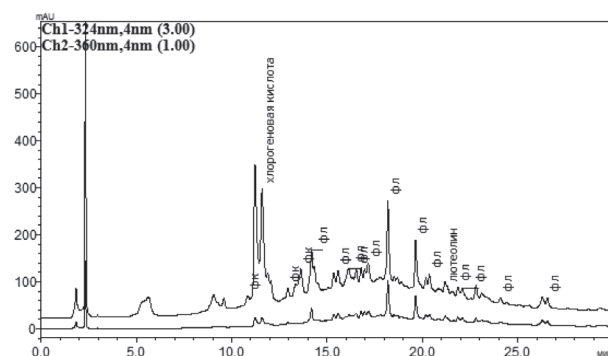


Рис. 5. Хроматограмма экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого (контрольный образец, стресс-фактор – искусственный дневной свет, ФК – фенолокислота, ФЛ – флавоноид)

Установлено, что как естественный, так и искусственный дневной свет не оказывают влияния на состав флавоноидов и фенолокислот экстрак-

та кукурузы столбиков с рыльцами сухого (рис. 3-6). Однако действие УФ-излучения (рис. 7-8) приводит к изменениям в составе действующих веществ: в опытном образце сухого экстракта идентифицированы только 8 пиков соединений, относящихся к классу флавоноидов, и ни одного соединения, относящегося к классу фенолоксилов.

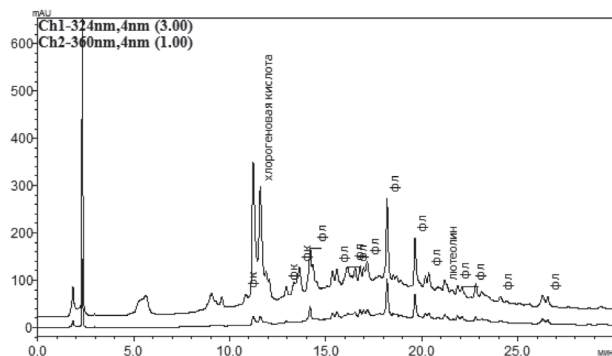


Рис. 6. Хроматограмма экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого (опытный образец, стресс-фактор – искусственный дневной свет, ФК – фенолоксилов, ФЛ – флавоноид)

Результаты количественного определения действующих веществ в образцах экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого, подвергшихся деградации, и контрольных образцах представлены в табл. 1-2.

Анализ результатов влияния стресс-факторов на содержание действующих веществ экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого (табл. 1-2) показал, что при воздействии повышенной влажности воздуха (60-65 %) и искусственного дневного света статистически значимых изменений в содержании флавоноидов и фенолоксилов не наблюдается. При воздействии дневного света на экстракт происходит снижение содержания фла-

воноидов и фенолоксилов на 11 % и 14 % соответственно, при воздействии УФ-излучения – на 16 % и 33 % соответственно.

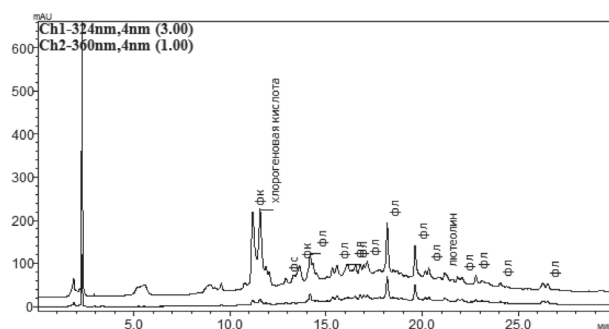


Рис. 7. Хроматограмма экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого (контрольный образец, стресс-фактор – УФ-излучение, ФК – фенолоксилов, ФЛ – флавоноид)

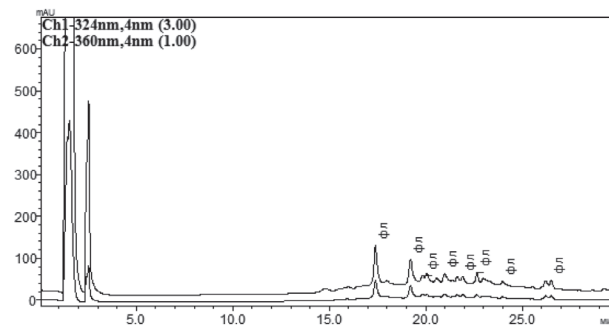


Рис. 8. Хроматограмма экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого (опытный образец, стресс-фактор – УФ-излучение, ФК – фенолоксилов, ФЛ – флавоноид)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хранение экстракта кукурузы столбиков с рыльцами сухого при относительной влажности воздуха 60-65% не приводит к изменению каче-

Таблица 1

Содержание флавоноидов в образцах кукурузы столбиков с рыльцами, %

Стресс-фактор	Контрольный образец	Опытный образец	p
Влажность	0.86±0.04	0.89±0.03	0.127
Дневной свет	0.84±0.03	0.75±0.02	<0.001
Искусственный дневной свет	0.87±0.02	0.85±0.01	0.373
УФ-излучение	0.86±0.03	0.72±0.03	<0.001

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения ± 95 % доверительный интервал (n = 5). Достоверность количественных различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

Таблица 2

Содержание фенолоксилов в образцах кукурузы столбиков с рыльцами, %

Стресс-фактор	Контрольный образец	Опытный образец	p
Влажность	4.09±0.10	3.99±0.16	0.170
Дневной свет	3.80±0.07	3.25±0.04	<0.001
Искусственный дневной свет	3.95±0.09	3.97±0.04	0.539
УФ-излучение	4.08±0.09	2.74±0.06	<0.001

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения ± 95 % доверительный интервал (n = 5). Достоверность количественных различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

ственного состава и содержания основных действующих веществ, следовательно, хранение экстракта в сухом месте не является обязательным.

Экстракт кукурузы столбиков с рыльцами сухой является светочувствительным веществом, т.к. под действием различных источников светового излучения (естественный дневной свет, УФ-излучение) наблюдаются изменения состава флавоноидов и фенолокислот, что подтверждает необходимость его хранения в защищенном от света месте.

Краткосрочное воздействие на сухой экстракт повышенной влажности воздуха (до 48 ч) и искусственного дневного света (до 72 ч), являющегося основным источником освещения на фармацевтических предприятиях, не приводит к существенным изменениям качественного и количественного состава флавоноидов и фенолокислот. Следовательно, при проведении технологических процессов с экстрактом кукурузы столбиков с рыльцами сухим нет необходимости устанавливать в производственных помещениях особые климатические параметры.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф., Замятина С.В., Мазко О.Н., Золовкина А.Г., Смирнов И.В., Щербачев Ю.Н., Волобой Н.Л. // Известия самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 5. № 3. С. 711-714.
2. Pharmaceutical development Q8(R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human. Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (дата обращения: 10.09.2018)
3. Земцова Н.П., Турецкова В.Ф., Макарова О.Г. // Фармация. 2016. Т. 65. № 8. С. 25-27.
4. Лунин К.П., Турецкова В.Ф., Макарова О.Г. // Фармация. 2018. Т. 67. № 4. С. 29-33.
5. Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Ковалева Е.Л., Саканян Е.И., Митькина Л.И., Прокопов И.А., Шелехина Е.С., Митькина Ю.В. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013. № 3. С. 8-11.
6. ОСТ 64-02-003-2002. Стандарт отрасли. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения.
7. Буглевская Т.Б., Янушевская М.Н. // Вестник науки Сибири. 2013. Т. 10. № 4. С. 67-71.
8. Пятигорская Н.В., Ногаева А.Т., Береговых В.В., Самылина И.А. // Фармация. 2010. № 4. С. 34-37.
9. Темердашев З.А., Фролова Н.А., Цюпко Т.Г., Чупрынина Д.А. // Химия растительного сырья. 2011. №4. С. 193-198.
10. Fennell C.W., Light M.E., Sparg S.G., Stafford G.I., van Staden J. // Journal of Ethnopharmacology. 2004. Vol. 95, pp. 113-121.
11. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human. Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf (дата обращения: 10.09.2018)
12. Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human. Режим доступа: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf (дата обращения: 10.09.2018)
13. Singh S., Bakshi M. // Pharmaceutical Technology Asia. 2000. p. 24.
14. Photostability of drugs and drugs formulations (Ed. H.N. Tonnesen). Taylor & Francis Ltd., 1996. 420 p.
15. Holzschuh M.H., Silva D.M., Schapoval E.E., Bassani V.L. // Pharmazie. 2007. Vol. 62, pp. 902-906.
16. Бандюкова В.А., Шинкаренко А.Л., Казаков А.Л. Методы исследования природных флавоноидов. Пятигорск, 1977. 72 с.
17. Бандюкова В.А. // Химия природных соединений. 1983. № 3. С. 263-273.
18. Босенко Л.Г., Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. // Актуальные проблемы фармакологии и фармации. 2010. Вып. 7. С. 31-37.
19. Дворникова Л.Г., Турецкова В.Ф. // Разработка, исследования и маркетинг новой фармацевтической продукции. 2011. Вып. 66. С. 64-66.
20. Никифорова Е.Б. Дис. канд. фармацевт. наук. Пятигорск, 2007, 24 с.

Алтайский государственный медицинский университет

*Дворникова Л. Г., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации
E-mail: lioubov.dv@mail.ru

Altai State Medical University

Dvornikova L. G. – PhD, Assistant Professor;
Department of Pharmacy
E-mail: lioubov.dv@mail.ru

Кореновский Ю. В., кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики

E-mail: timidin@gmail.com

Korenovsky Y. V., PhD, Head of the Department of General and Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics

E-mail: timidin@gmail.com

Макарова О. Г., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации

E-mail: olesia552@mail.ru

Makarova O. G., PhD, Assistant Professor;
Department of Pharmacy

E-mail: olesia552@mail.ru

Левашова А. С., студент фармацевтического факультета

Levashova A. S., student of Pharmacy Faculty

STRESS TESTS OF CORN SILK DRY EXTRACT AS AN ELEMENT OF THE PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

L. G. Dvornikova, Yu. V. Korenovsky, O. G. Makarova, A. S. Levashova

Altai State Medical University

Abstract. Stability tests of drug are an integral part of pharmaceutical development. Of particular importance is given to testing the stability of the galenic preparations, due to the multiplicity of biologically active substances in the composition and variability of quality indicators. This group of drugs includes corn silk dry extract with hepatoprotective activity.

The aim of the study is to establish the optimal storage conditions for corn silk dry extract and the need to control climatic parameters in the manufacture of dosage forms based on it.

The following stress factors were studied: air humidity, natural and artificial daylight, and UV irradiation. The design of the experiments was formed on the basis of the ICH guidelines (Q1A, Q1B). As a control, the samples of the extract that were not degraded were used. The decomposition of corn silk dry extract was evaluated by HPLC by changing the composition of flavonoids and phenolic acids. In addition, changes were established in the amount of these groups of biologically active substances. The quantitative determination of flavonoids in the samples was carried out by the method of differential spectrophotometry, based on the complexation reaction of flavonoids with aluminum chloride, in terms of luteolin. The content of phenolic acids was determined by direct spectrophotometry using the Fjordt method, taking into account the content of flavonoids in terms of chlorogenic acid.

It has been established that increased air humidity (60-65%) and artificial daylight do not lead to significant changes in the composition of the active ingredients of the extract. Under the action of other light sources, significant changes in the qualitative composition and content of flavonoids and phenolic acids occur. Consequently, a prerequisite for the storage of corn silk dry extract is a light protected place. However, there is no need to protect the extract from high humidity and lighting in the production areas, due to the short-term effects of these factors on the extract in the process.

Keywords: corn silk, dry extract, stress tests, photostability

REFERENCES

1. Dvornikova L.G., Turetskova V.F., Zamyatina S.V., Mazko O.N., Zolovkina A.G., Smirnov I.V., Shcherbakov Yu.N., Voloboy N.L., Izvestia of RAS SamSC, 2012, Vol. 5, No. 3, pp. 711-714.

2. Pharmaceutical development Q8(R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/

Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (accessed: 10 September 2018)

3. Zemtsova N.P., Turetskova V.F., Makarova O.G., Pharmacy, 2016, Vol. 65, No. 8, pp. 25-27.

4. Lunin K.P., Turetskova V.F., Makarova O.G., Pharmacy, 2018, Vol. 67, No. 4, pp. 29-33.

5. Sakaeva I.V., Bunyatyan N.D., Kovaleva E.L., L.I. Sakanyan, Mit'kina E.I., Prokopov I.A., Shelekhina E.S., Mit'kina Yu.V., Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2013, Vol. 3, pp. 8-11.

6. OST 64-02-003-2002. Standart otrasli. Produktsiya meditsinskoi promyshlennosti. Tekhnologicheskie reglamenty proizvodstva. Soderzhanie, poryadok razrabotki, soglasovaniya i utverzhdeniya.

7. Buglevskaya T.B., Yanushevskaya M.N., Siberian Journal of Science, 2013, Vol. 10, No. 4, pp. 67-71.

8. Pyatigorskaya N.V., Nogaeva A.T., Beregovykh V.V., Samylina I.A., Pharmacy, 2010, No. 4, pp. 34-37.

9. Temerdashev Z.A., Frolova N.A., Tsyupko T.G., Chuprynina D.A., Chemistry of plant raw material, 2011, No. 4, pp. 193-198.

10. Fennell C.W., Light M.E., Sparg S.G., Stafford G.I., van Staden J., Journal of Ethnopharmacology, 2004, Vol. 95, pp. 113-121. DOI: 10.1016/j.jep.2004.05.025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Assessing+African+medicinal+plants+for+efficacy+and+safety%3A+agricultura+l+and+storage+practices> (accessed 10.09.2018)

11. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelins/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf (accessed: 10 September 2018)

12. Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human. Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelins/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf (accessed: 10 September 2018)

13. Singh S., Bakshi M. // Pharmaceutical Technology Asia, 2000, p. 24. Available at: <http://go.galegroup.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA68156110&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=17539013&p=AONE&sw=w>. (accessed 04.11.2018)

14. Photostability of drugs and drugs formulations (Ed. H.H. Tonnesen). Taylor & Francis Ltd., 1996. 420 p.

15. Holzschuh M.H., Silva D.M., Schapoval E.E., Bassani V.L., Pharmazie, 2007, Vol. 62, pp. 902-906. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thermal+and+photo+stability+of+phenolic+constituents+of+an+Achyrocline+satureioides+spray-dried+powder> (accessed 04.11.2018).

16. Bandyukova V.A., Shinkarenko A.L., Kazakov A.L. Metody issledovaniya prirodnykh flavonoidov. Pyatigorsk, 1977. 72 p.

17. Bandyukova V.A., Chemistry of Natural Compounds, 1983, No. 3, pp. 263-273.

18. Bosenko L.G., Dvornikova L.G., Turetskova V.F., Aktual'nye problemy farmakologii i farmatsii, 2010, Vol. 7, pp. 31-37.

19. Dvornikova L.G., Turetskova V.F., Razrabotka, issledovaniya i marketing novoi farmatsevticheskoi produktsii, 2011, Vol. 66, pp. 64-66.

20. Nikiforova E.B. Dis. kand. farmats. nauk. Pyatigorsk, 2007, 24 p.