

РАЗРАБОТКА НОРМ КАЧЕСТВА И ВОЗМОЖНОСТИ СТАНДАРТИЗАЦИИ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ТРАНСДЕРМАЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ, СОДЕРЖАЩИХ ЦЕТИРИЗИН

Д. Г. Магомедова¹, М. А. Огай¹, Э. Ф. Степанова¹, Ю. А. Морозов², М. С. Макиева²,
Е. В. Морозова², А. И. Сливкин³, А. С. Беленова³, Г. С. Баркаев⁴

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова»

³ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

⁴ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Поступила в редакцию 12.01.2022 г.

Аннотация. В статье показано, что цетиризин существует на российском фармацевтическом рынке в виде таблеток, капель для приема внутрь. Актуальность выбранного направления исследований - создание наружных лекарственных форм цетиризина, что позволит расширить фармакологический спектр лекарственного средства отечественного производства.

Трансдермальные лекарственные формы имеют различный целевой профиль и в настоящее время уже сформировали значительный их ассортимент. Действующие компоненты трансдермальных лекарственных форм различны не только по своему действию, но и по химической структуре. Это могут быть и синтетические соединения и природные композиции. Поэтому вопросы их нормирования в рамках соответствующих лекарственных форм очень важны. Сконструированы трансдермальный гель и пластырь, которые способны обеспечить контролируемую подачу лекарственного средства через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного времени с заданной скоростью и по заданной кинетической программе. Технология получения трансдермального геля с цетиризином базируется на предварительном формировании основы, осуществляемой сплавлением компонентов: полиэтиленгликоля-400 (ПЭГ-400) и полиэтиленгликоля-1500 (ПЭГ-1500), добавлении пропиленгликоля 1,2, поливинилпирролидона К-30 (ПВП К-30) и поливинилпирролидона К-90 (ПВП К-90), тизоля, диметилсульфоксида (ДМСО), спирта этилового 95 %, цетиризина. Технология получения трансдермального терапевтического пластыря с цетиризином состоит из технологических этапов, которые заключались в последовательном добавлении компонентов: ПЭГ-400, пропиленгликоля 1,2, ПВП К-30, спирта этилового 95 %, цетиризина. Нанесли на алюминиевую подложку и дали подсохнуть. Заламинировали пленкой. Аналитические исследования проводили с учетом необходимости подтверждения подлинности, выполняемых методами ТСХ и УФ-спектрофотометрии. На хроматограмме пятна испытуемых растворов находится на уровне пятна стандартного раствора, что свидетельствует о наличии цетиризина гидрохлорида в разработанных лекарственных формах. Количественный анализ проведен методом УФ-спектрофотометрии. Проведенное аналитическое сопровождение исследований по разработке оригинальных лекарственных форм, трансдермального геля и трансдермального пластыря с цетиризином позволяет предполагать возможность их стандартизации разработанными методиками.

Ключевые слова: Цетиризин, таблетки, капли, трансдермальный гель, пластырь, скорость.

Магомедова Д. Г., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Морозов Ю. А., Макиева М. С., Морозова Е. В., Сливкин А. И., Беленова А. С., Баркаев Г. С.

лекарственных веществ, который включает лекарственные формы 3-го поколения [1-5].

К ним относятся в том числе трансдермальные пластыри и трансдермальные гели, которые способны обеспечить контролируруемую подачу лекарственных веществ через неповрежденную кожу в системное кровообращение в течение длительного времени с заданной скоростью и по заданной кинетической программе [6-9].

Трансдермальные лекарственные формы имеют различный целевой профиль и в настоящее время уже сформировали значительный ассортимент [10-11].

Действующие компоненты трансдермальных лекарственных форм различны не только по своему действию, но и по химической структуре. Это могут быть и синтетические соединения и природные композиции [12-20].

Поэтому вопросы их нормирования в рамках соответствующих лекарственных форм очень важны.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА

Нами разработаны трансдермальные гели и трансдермальные пластыри с цетиризином. Состав трансдермального геля с цетиризином представлен в таблице 1.

Таблица 1

Состав трансдермального геля с цетиризином

Цетиризин	2.0
ПЭГ-400	58.1
ПЭГ-1500	24.9
Пропиленгликоль 1,2	8.0
ПВП К-30 (ПВП)	1.0
ПВП К-90 (пласдон)	2.0
Спирт этиловый 95 %	2,0
Тизоль	1.0
ДМСО	1.0
Итого:	100.0

Технология получения трансдермального геля с цетиризином базируется на предварительном формировании основы, осуществляемой сплавлением компонентов: ПЭГ-400 и ПЭГ-1500, к теплой массе добавили пропиленгликоль 1,2, ПВП К-30 и ПВП К-90, тизоль, ДМСО. В спирт 95 % добавили цетиризин и тщательно растерли. Далее эту массу добавили в основу.

Технология получения трансдермального терапевтического пластыря с цетиризином состоит из технологических этапов, которые заключались в последовательном добавлении компонентов, перечисленных в таблице 2. Действующее вещество - цетиризин добавили в спирт 95 % и тщательно

растерли. Далее эту массу добавили в основу. Нанесли на алюминиевую подложку и дали подсохнуть. Заламинировали пленкой.

Таблица 2

Состав трансдермального пластыря с цетиризином

Цетиризин	1.0
ПЭГ – 400	10.17
Пропиленгликоль 1,2	1.70
ПВП К-30	13.56
Спирт этиловый 95 %	73.57
Итого:	100.0

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аналитические исследования проводили с учетом необходимости подтверждения подлинности, выполняемых методами ТСХ и УФ-спектрофотометрии.

Подтверждение подлинности методом тонкослойной хроматографии

Описание методики. Навеску образца, эквивалентную 10 мг цетиризина, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляли 10 мл воды очищенной, помещали в ультразвуковую баню на 15 минут, доводили до метки тем же растворителем. Растворы образцов центрифугировали в течение 15 минут при 3000 оборотов в минуту.

По 5 мкл полученных центрифугатов и такое же количество раствора стандартного образца последовательно наносили на линию старта хроматографической пластинки Silicagel G 60 F 254 с толщиной слоя 0,25 мм, размер пластинки – 10×20 см (Merk). Пластину помещали в хроматографическую камеру со смесью растворителей метилхлорид – метанол – гидроксид аммония (90:10:1) и хроматографировали восходящим методом до тех пор, пока фронт растворителей не достиг $\frac{2}{3}$ высоты пластины. Затем пластину вытаскивали, сушили на воздухе и изучали в УФ- свете при длине волны 254 нм.

Приготовление раствора стандартного образца цетиризина гидрохлорида. Около 10 мг (точная навеска) цетиризина гидрохлорида растворяли в 5 мл воды очищенной и перемешивали.

Полученные результаты. На хроматограмме пятна испытуемых растворов находится на уровне пятна стандартного раствора, что свидетельствует о наличии цетиризина гидрохлорида в разработанных лекарственных формах (рисунок 1).

Полученные результаты. Спектры поглощения образцов геля (рисунок 2) и ТТС (рисунок 3) совпадают со спектром поглощения стандартного образца (рисунок 4).

Описание методики. Навеску образца, эквивалентную 10 мг цетиризина, помещали в мерную

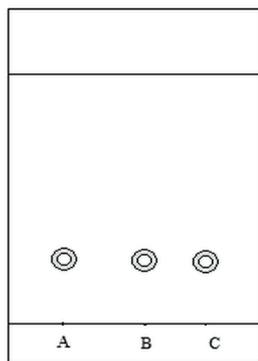


Рис. 1. Хроматограмма (Пятно А – стандартный образец, пятно В – образец геля, пятно С – образец ТТС)

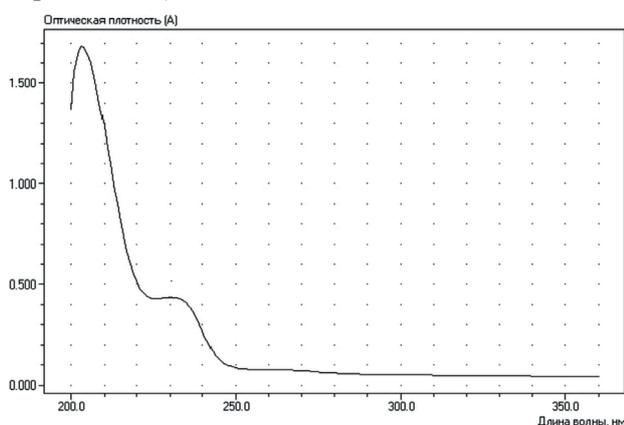


Рис. 2. Спектр поглощения образца геля с цетиризином

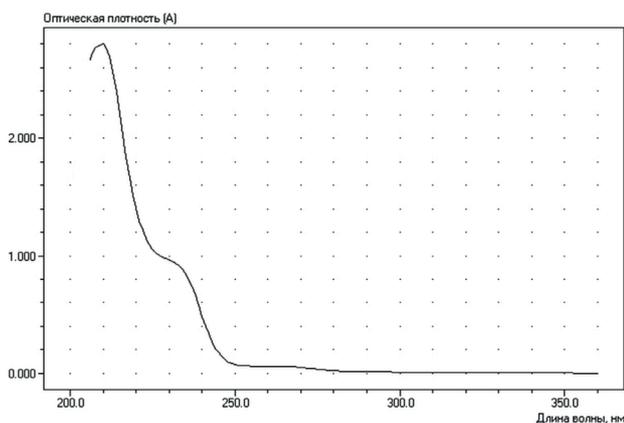


Рис. 3. Спектр поглощения образца ТТС с цетиризином

колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 70 мл кислоты хлористоводородной 0.1 М при перемешивании в течение 10 минут на ультразвуковой бане и доводили объем растворов до метки тем же растворителем. Полученный раствор фильтровали через фильтр «Синяя лента», отбрасывая первые 5 мл фильтрата.

5 мл полученного фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объем

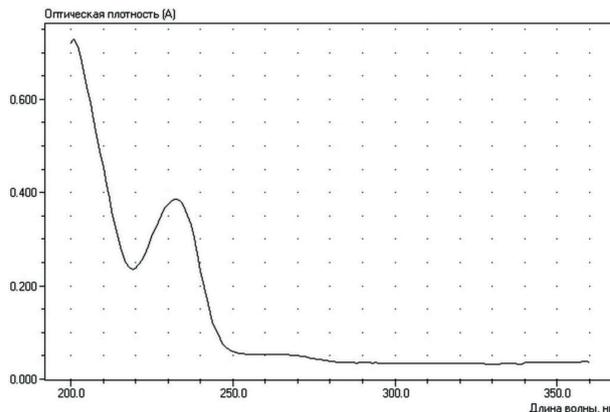


Рис. 4. Спектр поглощения образца стандартного образца цетиризина

до метки кислотой хлористоводородной 0.1 М и перемешивали.

Оптическую плотность испытуемых растворов и раствора рабочего стандартного образца измеряли в диапазоне длин волн 200 – 360 нм, в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения кислоту хлористоводородную 0.1 М.

Приготовление раствора рабочего стандартного образца цетиризина гидрохлорида. Около 10 мг (точная навеска) цетиризина гидрохлорида помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 70 мл кислоты хлористоводородной 0.1 М и доводили объем раствора до метки тем же растворителем.

5 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили объем до метки кислотой хлористоводородной 0.1 М и перемешивали.

Содержание цетиризина в лекарственной форме рассчитывали по формуле (1):

$$X = \frac{D_x \times a_0 \times 100 \times P}{D_0 \times a_x \times 100} = \frac{D_x \times a_0 \times P}{D_0 \times a_x}$$

где D_x – оптическая плотность испытуемого образца, D_0 – оптическая плотность стандартного образца цетиризина, a_x – навеска лекарственной формы, г, a_0 – навеска стандартного образца цетиризина, г, P – содержание цетиризина в стандартном образце, %.

Результаты определения количественного содержания цетиризина в исследуемых лекарственных формах представлены в таблице 3.

Построение градуировочной кривой

Для приготовления образцов для градуировки в мерные колбы вместимостью 25 мл вносили 0.25; 0.50; 1.0 и 2.0 мл раствора рабочего стандартного образца цетиризина, доводили объем растворов до меток 0.1 М раствором кислоты

Содержание цетиризина в исследуемой лекарственной форме

Лекарственная форма	n	X _{ср.} , %	ΔX, %	S	S ²	S _x	t (p, f)	P, %	ε, %
Гель с цетиризином 2%	6	2.14	0.045	0.0432	0.0019	0.0176	2.57	95	2.11
ТТС с цетиризином 1%	6	1.08	0.030	0.0292	0.00086	0.0119	2.57	95	2.85

хлористоводородной и тщательно перемешивали. Массовые концентрации цетиризина в полученных образцах равны соответственно 0.025; 0.05; 0.1; 0.2; 0.4 мг/мл. Содержимое каждой колбы переносили в конические колбы вместимостью 50 мл и далее выполняли определение в соответствии с методикой, описанной выше. Значение оптической плотности раствора сравнения (кислоты хлористоводородной 0.1 М) вычитали из оптической плотности растворов, содержащих цетиризин.

Корреляцию оптической плотности от массовой концентрации цетиризина рассчитывают методом наименьших квадратов.

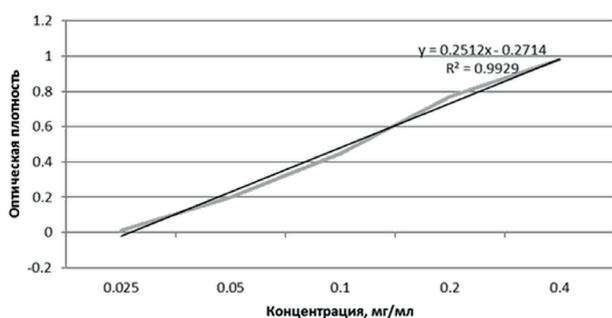


Рис. 5. Градуировочная зависимость для определения концентрации цетиризина в рабочем стандартном образце

Проводили также количественное определение цетиризина в лекарственных трансдермальных формах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существующее в данном случае аналитическое сопровождение исследований по разработке оригинальных лекарственных форм, трансдермального геля и трансдермального пластыря с цетиризином позволяет предполагать возможность их стандартизации разработанными методиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Е. // Новая аптека. 2002. № 7. С. 67-70.
2. Васильев А.Е. // Химико-фармацевтический журнал 2001. Т.35. № 11. С. 29-42.

3. Морозов Ю.А. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказского регион. 2006. С. 34-36.

4. Огай М.А., Степанова Э.Ф., Гаврась В.В. // Актуальные вопросы полиморбидной патологии в клинике внутренних болезней: материалы Междунар. науч.практ. конф.. 20 мая 2010 г. Белгород. 2010. С. 64-65.

5. Огай М.А., Степанова Э.Ф. // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказского регион. 2007. Спецвып.: Проблемы фармации. фармакологии и рациональной терапии. С. 99-100.

6. Огай М.А., Степанова Э.Ф., Забнина С.Н. // Фитодизайн в современных условиях: материалы Междунар. науч.практ. конф. (14-17 июня 2010; Белгород). –Белгород. 2010. С. 422-425.

7. Огай М.А. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2009. №1. С. 117-119.

8. Огай М.А., Веретенникова М.А., Хрусталева А.Н. // Проблемы здоровьесбережения дошкольников. учащихся и студентов. Новые здоровьесберегающие тенденции в фармации и медицине: материалы Всерос. с междунар. участием науч. практ. конф. 26-27 апреля 2011 г. Воронеж: Издво ВГУ. 2011. С. 409-413.

9. Огай М.А., Великанова Н.А. // Проблемы здоровьесбережения дошкольников. учащихся и студентов. Новые здоровьесберегающие тенденции в фармации и медицине: материалы Всерос. с междунар. участием науч. практ. конф. 26-27 апр. 2011 г. Воронеж. 2011. С. 406-409.

10. Максименко О.О., Равикумар С., Андреев С.М., Краснюк И.И., Васильев А.Е. // Химикофармацевтический журнал. 2001. Т 35. № 11.С. 53-55.

11. Огай М.А., Смирных А.А., Степанова Э.Ф., Великанова Н.А., Веретенникова М.А. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2010. №1. С. 156-160.

12. Кузнецова Е. Г., Саломатина Л. А., Курьлева О. М., Севастьянов В. И.// Тезисы докладов XI Российского Национального конгресса "Человек и лекарство". М. 2005. С. 674.

13. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Новиков Г.А., Прохоров Б.М., Вайсман М.А. Тезисы до-

кладов XI Российского Национального конгресса "Человек и лекарство". М. 2004. С. 284.

14. Ханан Ц., Стефания Е. // Новые лекарственные препараты. 2005. № 8. С. 3153.

15. Бухникашвили К.О., Даргаева Т.Д., Берашвили Д.Т. // Химико-фармацевтический журнал. 1992. Т 26. № 910. С. 46-51.

16. Морозов Ю.А. // Фундаментальные исследования. 2006. № 10. С. 88-90.

17. Трансдермальные терапевтические системы // Качественная клиническая практика. 2001. № 1. С. 3-11.

18. Прилепская. В.Н., Назарова Н.М. // Фарматека. 2004. № 15. С. 8-10.

19. Касенов К.Ж. // Клиническая медицина Казахстана. 2012. №1 (24). С. 110-115.

20. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. // Боль. 2008. № 2. С. 17-22.

ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»

Магомедова Д. Г., аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: dinara-magomedova-2016@mail.ru

PMFI - branch of the FSBEI "VolgGMU"

Magomedova D. H., Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical biotechnology

E-mail: dinara-magomedova-2016@mail.ru

Огай М. А., д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Ogay M. A., PhD., DSci., Full Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical Biotechnology

E-mail: marinfarm@yandex.ru

Степанова Э. Ф., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Stepanova E. F., PhD., DSci., Full Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical Biotechnology

E-mail: efstepanova@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова»

Морозов Ю. А., к.ф.н., доцент кафедры фармации

E-mail: moroz52@yandex.ru

North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov

Morozov Y. A., PhD., Associate Professor of the Department of Pharmacy

E-mail: moroz52@yandex.ru

Макиева М. С., к.ф.н., доцент кафедры фармации

E-mail: makieva-arina@yandex.ru

Makieva M. S., PhD., Associate Professor of the Department of Pharmacy

e-mail: makieva-arina@yandex.ru

Морозова Е. В., к.ф.н., доцент кафедры фармации

e-mail: maychelo@mail.ru

Morozova E. V., PhD., Associate Professor of the Department of Pharmacy

E-mail: maychelo@mail.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Беленова А. С., к.б.н, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

Voronezh State University

Belenova A. S., PhD., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology

Сливкин А. И., д.ф.н, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Slivkin A. I., PhD, DSci., Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology

e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Магомедова Д. Г., Огай М. А., Степанова Э. Ф., Морозов Ю. А., Макиева М. С., Морозова Е. В., Сливкин А. И., Беленова А. С., Баркаев Г. С.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Баркаев Г. С., к.ф.н., заведующий кафедрой фармациии

E-mail: farmacia-gmu@yandex.ru

Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia

Barkaev G. S., PhD., DSci., Head of the Department of Pharmacy

e-mail: farmacia-gmu@yandex.ru

DEVELOPMENT OF QUALITY STANDARDS AND THE POSSIBILITY OF STANDARDIZATION OF INNOVATIVE DOSAGE FORMS WITH TRANSDERMAL EFFECT CONTAINING CETIRIZINE

D. G. Magomedova¹, M. A. Ogai¹, E. F. Stepanova¹, Y. A. Morozov², M. S. Makieva², E. V. Morozova², A. I. Slivkin³, A. S. Belenova³, G. S. Barkaev⁴

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volga State Medical University of the Ministry of Health of Russia

²FGBOU VO "K.L. Khetagurov North Ossetian State University"

³FGBOU HE "Voronezh State University"

⁴FGBOU HE "Dagestan State Medical University"

Abstract. The article shows that cetirizine exists on the Russian pharmaceutical market in the form of tablets, drops for oral administration. The relevance of the chosen research direction is the creation of external dosage forms of cetirizine, which will expand the pharmacological spectrum of the drug of domestic production.

Transdermal dosage forms have different target profiles and have now formed a significant range. The active components of transdermal dosage forms differ not only in their effect, but also in their chemical structure. These may be synthetic compounds and natural compositions. Therefore, the questions of their rationing within the corresponding dosage forms are very important. A transdermal gel and a patch have been designed that are able to provide a controlled supply of the drug through the intact skin into the systemic circulation for a long time at a given speed and according to a given kinetic program. The technology for producing transdermal gel with cetirizine is based on the preliminary formation of the base, carried out by fusing the components: polyethylene glycol-400 (PEG-400) and polyethylene glycol-1500 (PEG-1500), the addition of propylene glycol 1.2, polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP K-30) and polyvinylpyrrolidone K-90 (PVP K-90), tizol, dimethylsulfoxide (DMSO), ethyl alcohol 95%, cetirizine. The technology of obtaining a transdermal therapeutic patch with cetirizine consists of technological stages, which consisted in the sequential addition of components: PEG-400, propylene glycol 1.2, PVP K-30, ethyl alcohol 95%, cetirizine. They were applied to an aluminum substrate and allowed to dry. Laminated with a film. Analytical studies were carried out taking into account the need to confirm the authenticity performed by TLC and UV spectrophotometry methods. On the chromatogram, the spots of the tested solutions are at the level of the spots of the standard solution, which indicates the presence of cetirizine hydrochloride in the developed dosage forms. The quantitative analysis was carried out by UV spectrophotometry. The conducted analytical support of research on the development of original dosage forms, transdermal gel and transdermal patch with cetirizine suggests the possibility of their standardization by developed methods.

Keywords: Cetirizine, tablets, drops, transdermal gel, patch, speed.

REFERENCES

1. Vasil'ev A.E., Novaya apteka, 2002, № 7., pp. 67-70.
2. Vasil'ev A.E., Himikofarmaceuticheskij zhurnal, 2001, Vol.35, № 11, pp. 29-42.

3. Morozov YU.A., Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskogo region, 2006, pp. 34-36.
4. Ogaj M.A., Stepanova E.F., Gavras' V.V., Aktual'nye voprosy polimorbidnoj patologii v klinike vnutrennih boleznej: materialy Mezhdunar. nauch.

prakt. konf., 20 maya, 2010, Belgorod, 2010, pp. 64-65.

5. Ogaj M.A., Stepanova E.F., Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. SeveroKavkazskogo region. 2007, Specvyp.: Problemy farmacii, farmakologii i racional'noj terapii, pp. 99-100.

6. Ogaj M.A., Stepanova E.F., Zabnina S.N., Fitodizajn v sovremennyh usloviyah: materialy Mezhdunar. nauch.prakt. konf. (14-17 iyunya 2010; Belgorod). –Belgorod, 2010, pp. 422-425.

7. Ogaj M.A., Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya, 2009, №1, pp. 117-119.

8. Ogaj M.A., Veretennikova M.A., Hrustaleva A.N., Problemy zdorov'esberezheniya doshkol'nikov, uchaschihsya i studentov. Novye zdorov'esberegayushchie tendencii v farmacii i medicine: materialy Vseropp. s mezhdunar. uchastiem nauch. prakt. konf. 26-27 aprelya 2011, Voronezh: Izdvo VGU, 2011, pp. 409-413.

9. Ogaj M.A., Velikanova N.A., Problemy zdorov'esberezheniya doshkol'nikov, uchaschihsya i studentov. Novye zdorov'esberegayushchie tendencii v farmacii i medicine: materialy Vseropp. s mezhdunar. uchastiem nauch. prakt. konf. 26-27 apr. 2011, Voronezh, 2011, pp. 406-409.

10. Maksimenko O.O., Ravikumar S., Andreev S.M., Krasnyuk I.I., Vasil'ev A.E., Himikofarmaceuticheskij zhurnal, 2001, Vol. 35, № 11, pp. 53-55.

11. Ogaj M.A., Smirnyh A.A., Stepanova E.F., Velikanova N.A., Veretennikova M.A., Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya, 2010, №1, pp. 156-160.

12. Kuznecova E.G., Salomatina L.A., Kuryleva O.M., Sevast'yanov V.I., Tezisy dokladov XI Rossijskogo Nacional'nogo kongressa "CHelovek i lekarstvo, M., 2005. pp. 674.

13. Osipova H.A., Abuzarova G.R., Novikov G.A., Prohorov B.M., Vajsman M.A. Tezisy dokladov XI Rossijskogo Nacional'nogo kongressa "CHelovek i lekarstvo", M., 2004, pp.284.

14. Hanan C., Stefaniya E., Novye lekarstvennye preparaty, 2005, № 8, pp. 31-53.

15. Buhnikashvili K.O., Dargaeva T.D., Berashvili D.T., Himikofarmaceuticheskij zhurnal, 1992, Vol. 26, № 910, pp. 46-51.

16. Morozov YU.A., Fundamental'nye issledovaniya, 2006, № 10, pp. 88-90.

17. Transdermal'nye terapevticheskie sistemy, Kachestvennaya klinicheskaya praktika, 2001, № 1, pp. 3-11.

18. Prilepskaya, V.N., Nazarova N.M., Farmateka, 2004, № 15, pp. 8-10.

19. Kasenov K.ZH., Klinicheskaya medicina Kazahstana, 2012, №1 (24), pp.110-115.

20. Osipova H.A., Abuzarova G.R., Bol', 2008, № 2, pp. 17-22.