

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY



УДК 615.451

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-5

А.А. Ижагаев¹,
К.С. Бакулин¹,
М.А. Огай¹,
Е.В. Ковтун¹,
С.Г. Ижагаева²,
Н.Л. Нам³,
А.С. Беленова⁴

Разработка состава, технологии получения, биологические исследования лекарственного сиропа с этилметилгидроксипиридина сукцинатом для профилактики и лечения гипоксических состояний

- ¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет», пр. Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Российская Федерация
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет», пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация
- ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Государственный Аграрный Университет – МСХА имени К.А. Тимирязева», ул. Тимирязевская, д. 49, г. Москва, 127550, Российская Федерация
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», Университетская площадь, д. 1, г. Воронеж, 394018, Российская Федерация
Автор для переписки: Е.В. Ковтун (elena.f.73@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Важными фармацевтическими факторами, определяющими конечный фармакологический эффект препарата, являются и его лекарственная форма, и комплекс вспомогательных веществ. Тщательный подбор различных групп вспомогательных веществ является актуальным вопросом при конструировании лекарственных препаратов в широком использовании, для обеспечения в совокупности удобства и комфортности лечения и приема. Не является исключением из правил такая лекарственная форма – как сиропы, которая относится к группе жидких лекарственных форм. Перечень используемых сиропов с антиоксидантами и антигипоксантами достаточно ограничен. Из отечественных разработок – это только сироп с гипоксеном (натрия поли (дигидроксифенилен) тиосульфатом (Максименкова К.И., 2017 г.). **Цель исследования:** Технологические исследования по разработке состава и технологии лекарственного сиропа с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, а также оценке его биологической активности. **Материалы и методы:** Лекарственные сиропы получали варкой в сироповарочном котле, по общепринятой методике. Оценку качества проводили согласно требованиям ГФ XIII, по таким показателям, как: определение рН-потенциометрически, при помощи настольного рН-метра компании Hanna Instruments с автоматической калибровкой, плотность- с помощью пикнометра.

Антиоксидантную, мембраностабилизирующую активность разработанных сиропов изучали на биологических моделях, с помощью экспресс анализа, используя методику на парамециях. **Результаты:** Были разработаны сиропы с мексидолом (этилметилгидроксипиридина сукцинатом) на основе сорбита и фруктозы. Проведены технологические и биологические исследования разработанной лекарственной формы. Сироп с мексидолом представляет собой однородную вязкую жидкость малинового и вишневого цвета с кисло-сладким вкусом, pH 4,9-5,1, плотностью 1,23-25. Количество этилметилгидроксипиридина сукцината в сиропе должно быть от 12,0 до 13,0 г в 100 г. Биологические исследования на парамециях подтвердили наличие антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности разработанной жидкой лекарственной формы. **Заключение:** Экспериментальный экспресс анализ на парамециях подтвердил наличие антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности, что может предполагать антигипоксическую и нейротропную активность.

Ключевые слова: антиоксидант; антигипоксикант; мексидол; нейротропная активность; фруктоза; сорбит; парамеции

Для цитирования: Ижагаев АА, Бакулин КС, Огай МА, и др. Разработка состава, технологии получения, биологические исследования лекарственного сиропа с этилметилгидроксипиридина сукцинатом для профилактики и лечения гипоксических состояний. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):43-51. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-5

Arthur A. Izhagayev¹,
Konstantin S. Bakulin¹,
Marina A. Ogay¹,
Elena V. Kovtun¹,
Suriyat G. Izhagaeva²,
Natalia L. Nam³,
Alena S. Belenova⁴

Development of the composition, production technology, biological studies of medicinal syrup with ethylmethylhydroxypyridine succinate for the prevention and treatment of hypoxic conditions

¹ Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia, 11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia

² Volgograd State Medical University,

1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

³ Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy 49 Timiryazevskaya St., Moscow, 127550, Russia

⁴ Voronezh State University,

1 Universitetskaya Sq., Voronezh, 394018, Russia

Corresponding author: Elena V. Kovtun (elena.f.73@mail.ru)

Abstract

Background: Both the dosage form and the complex of auxiliary substances are important pharmaceutical factors determining the final pharmacological effect. It is important to carefully select different groups of auxiliary substances in the design of drugs, providing a combination of convenience, comfort of treatment and administration. Syrup as a liquid dosage form is no exception to the rule. The list of syrups with antioxidants and antihypoxants is limited. The domestic developments include just a syrup with lipoxinol (sodium poly (dihydroxyphenyl) thiosulfonate (K.I. Maksimenkova,

2017). **The aim of the study:** Technological research on the development of the composition and technology of medicinal syrup with ethylmethylhydroxypyridine succinate, as well as the assessment of its biological activity. **Materials and methods:** Medicinal syrups were prepared by boiling in a syrup boiler. Quality assessment was carried out according to GPh XIII, pH determination potentiometrically using a desktop pH meter of Hanna Instruments with automatic calibration; density was assessed with a pycnometer. Antioxidant, membrane-stabilizing activity of the developed syrups was studied using the method on Paramecia. **Results:** Syrups with mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate) based on sorbitol and fructose were developed. Technological and biological researches of the developed dosage form were carried out. Syrup with Mexidol is a homogeneous viscous liquid of raspberry and cherry color with a sour taste, pH 4.9-5.1, density 1.23-25. The amount of ethyl methyl hydroxypyridine succinate in the syrup should be from 12.0 to 13.0 g per 100 g. Biological studies on Paramecia confirmed the presence of the antioxidant and membrane stabilizing activity of the developed liquid dosage form. **Conclusion:** Experiments on Paramecia have confirmed the presence of antioxidant and membrane stabilizing activity, which may suggest antihypoxant and neurotropic activity.

Keywords: antioxidant; antihypoxant; Mexidol; neurotropic activity; fructose; sorbitol; Paramecia

For citation: Izthagayev AA, Bakulin KS, Ogay MA, et al. Development of the composition, production technology, biological studies of medicinal syrup with ethylmethylhydroxypyridine succinate for the prevention and treatment of hypoxic conditions. Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):43-51. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-5

Введение. Успехи биофармации, как науки, дают возможность для любой лекарственной формы при конструировании, основываясь на ее базовых положениях. Одними из факторов фармацевтических, напрямую связанными с конечным фармакологическим эффектом, являются лекарственная форма и комплекс вспомогательных веществ. Не исключение из правила, такая лекарственная форма жидкая – как сиропы. Технологические исследования разработки лекарственной формы предусматривают решение вопросов и биодоступности, и стабильности, создания комфортных условий приема и в т.ч. приемлемых органолептических признаков. В конечном результате, все выше перечисленное обеспечивает необходимые потребительские свойства: внешний вид лекарственной формы, её органолептические показатели, которые имеют определённое психологическое воздействие, способствующее повышению эффективности лекарственной терапии для групп больных всех возрастных категорий.

Поэтому, немаловажным, является тщательный подбор разных групп веществ вспомогательных при конструировании лекарственных препаратов, обеспечивающих в совокупности удобство, комфортность лечения [1, 2, 3].

Основные исследования технологии получения сиропов призваны оптимизировать уже имеющиеся составы и расширить номенклатуру сиропов за счет используемых уже лекарственных веществ [4].

По данным Синевой Т.Д. 30,3% среди сиропов, присутствующих в Государственном реестре, на долю секретолитиков приходится, Н₁-антигистаминных – 13,8%, противокашлевых – 6,2%, витаминных и витаминоподобных средств – 5,5%, слабительных, стимуляторов гемопозеза – по 4,1%, общетонизирующих и адаптогенов – 3,4%, макро- и микроэлементов – 2,7%. Зарегистрированы также сиропы гомеопатические [5].

Анализируя выше изложенное, пришли к выводу, что отдельной группы сиро-

пов, содержащих антиоксиданты и антигипоксанты нет [6].

На сегодняшний день, имеются только работы по разработке состава сиропа с гипоксеном (натрия поли(дигидрокси-фенилен)тиосульфатом. Гипоксен не столь широко применяется в медицинской практике, возможно, это связано с тем, что капсулируемая форма – это его единственная зарегистрированная форма выпуска (Максименкова К.И., 2017 г.).

Достаточно разнообразны вспомогательные вещества, входящие в состав выпускаемых сиропов с синтетическими лекарственными веществами, в соответствии с данными РЛС и «Видаль» [7, 8, 9].

Наиболее часто, из подсластителей, применяют сахарозу, декстрозу, глицерол, сорбит, сироп мальтитный, сахарный, сироп инвертный, солода экстракт, аспартам, натрия сахаринат, натрия цикламат и некоторые другие.

Как ароматизаторы широко используются – масла эфирные: апельсина, корицы, аниса; ароматизаторы грейпфрутовый, абрикосовый, апельсиновый, карамельно-ванильный, вишневый, малиновый, персиковый, сливочный, кремовый, ананасовый, ромовый; апельсиновая, мандариновая, вишневая эссенции, фруктовая смешанная, ментол, ванилин натуральный. Стабилизаторы (химические) – это прежде всего кислоты: лимонная, аскорбиновая, молочная, винная и хлористоводородная, натрия ЭДТА, цитрат и метабисульфит.

Как консерванты рекомендовали себя – бензоат натрия, бензойная кислота, калия сорбат, нипагин, спирт этиловый.

Известно, что использование вспомогательных веществ, может сказаться на качестве лекарственной формы как положительно, так и отрицательно. Поэтому, корректируя цвет, вкус и запах, предпочтительно использовать натуральные осветленные соки фруктов и ягод.

Среди обширного перечня антиоксидантов и антигипоксантов препаратом выбора зачастую выступает этилметилгидроксипиридина сукцинат, который блокирует свободно-радикальное окисление, защищает мембраны клеток от повреждения и, вместе

с тем, обладает ноотропным и выраженным антигипоксическим действием.

Кроме того, если рассматривать с этиопатогенетической точки зрения панкреатит как заболевание, основой которого является агрессия ферментативной природы [10], то применение сиропа с мексидолом может быть оправданным и при таких заболеваниях как сахарный диабет и метаболический синдром. Внутриацинарная активация панкреатических ферментов и развитие феномена "уклонения ферментов в кровь" сопровождается снижением энергетической эффективности окислительных процессов, повышением скорости перекисного окисления липидов и недостаточностью антиоксидантной защиты (АОЗ) [11, 12].

Целью исследования явились технологические исследования по разработке состава и технологии сиропа с этилметилгидроксипиридина сукцинатом, на основе сорбита и фруктозы, что позволит существенно расширить возможности применения данного препарата в детской практике и в такой обширной, к сожалению, нозологической группе – как больные сахарным диабетом, так как последний, существенно снижает гипоксические эффекты в паренхиме поджелудочной железы, а также оценке биологической активности предлагаемой лекарственной формы.

Материалы и методы исследования.

Технологическая схема получения сиропов следующая:

1. Получение осветленных соков.
2. Приготовление сиропов.
3. Смешивание.
4. Добавление мексидола, консерванта.

Для маскировки вкуса, цвета и запаха мы использовали натуральные продукты – малину и вишню.

Сорбитный, фруктозный сиропы получали в соответствии со стандартной методикой получения сиропа (ГФ-ХII), оценку качества полученных сиропов проводили согласно ОФС 1.4.1.0012.15 (ГФ-ХIII).

Получали вишневый сироп (Sirupus Cerasi) и малиновый сироп (Sirupus Rubi idaei). Вишневый и малиновый сиропы готовили путем растворения 67 частей сахара в 32,5 частях перебродившего прозрачного

ягодного сока, 0,5 частей натрия бензоата. Далее использовали 12,5% мексидола и 87,5% полученного сиропа.

При получении осветленных соков использовали следующую методику.

Малины и вишни свежие ягоды содержат воды до 82% и в числе веществ растворенных сахара до 10% (сахароза и инвертный сахар), органические кислоты (1,3-2,7% в пересчете на кислоту яблочную), пектины, дубильные вещества, красящие вещества и аскорбиновую кислоту (примерно 25 мг). Процесс приготовления сиропов ягодных начинали с сортировки сырья, для чего отбирали неповрежденные и зрелые плоды, удаляли попавшие в качестве примеси веточки и листья, плодоножки. Отсортированные ягоды далее превращали в кашцеобразную массу, с помощью дробилки.

Для получения стабильных сиропов из ягодных соков удаляли пектиновые вещества. В противном случае при кипячении с сахаром они могут вызвать желеобразование.

Измельченную ягодную массу помещали в широкогорлые стеклянные баллоны, наполняя их примерно на 2/3 емкости, сверху посыпали небольшим количеством фруктозы (сорбита), закрывали баллоны пробками с двумя отверстиями и оставляли бродить при температуре 20-25 °С в течении нескольких дней. В одно отверстие пробки вставляли стеклянную трубку, нижний конец которой опускали до дна сосуда. В другое отверстие вставляли изогнутую стеклянную трубку, нижний конец которой под пробкой, а верхний опускали в сосуд с водой (чтобы можно было следить за выделением CO₂). Смесь время от времени перемешивали покачиванием. Брожение считается законченным тогда, когда прекратилось выделение CO₂. От прибавления спирта в пробе профильтрованного сока не появляется осадок.

Перебродившую ягодную массу процеживали, а остаток отжимали и присоединяли к первой порции сока.

Собранный сок ягодный отстаивали в течение 2-3 дней, после чего его осторожно сливали с осадка, фильтруя и немедленно готовя сироп [11].

Для этого сок в сироповарочном котле, нагревали до 70 °С, растворяли фруктозу (сорбит) в соответствующей пропорции и давали сиропу вскипеть (снимая пену), после чего сливали его в стеклянную посуду, при необходимости фильтруя через тройной слой марли. Далее добавляли мексидол и натрия бензоат [4].

У готовой лекарственной формы pH определяли потенциметрически при помощи HI 2210 – настольного pH-метр компании Hanna Instruments с автоматической калибровкой.

Плотность разработанных сиропов определяли при помощи стеклянного пикнометра.

Антиоксидантную и мембраностабилизирующую активность разработанных сиропов изучали используя методику на парameциях.

Биологическая характеристика продукта проводилась на *Paramecium caudatum*, образцы которых были отобраны из естественных мест обитания отдельных клонов (от одной особи бесполом путем). Культура инфузорий находилась в среде Л.К. Лозина-Лозинского [13, 14].

Пищей для парameций являлись *Rhodotorula gracilis* – живые дрожжи с пшеничной мукой.

С помощью пероксида водорода (1%) и спирта этилового (14%) воспроизводили патологическую модель повреждения мембраны клетки, в последствии проводили на этой модели изучение протективной активности по отношению к клеточным ядам. При добавлении спирта этилового происходит повреждению белковой части биомембраны, а при добавлении пероксида водорода – перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембраны. Соответственно, удлинение жизни парameций, при добавлении разработанных лекарственных препаратов, может характеризовать наличие мембраностабилизирующего и антиоксидантного эффектов [14, 15].

Результаты и их обсуждение.

Нами были получены четыре фруктовых сиропа с мексидолом:

1. Сироп малиновый на фруктозе с мексидолом;

2. Сироп малиновый на сорбите с мексидолом;

3. Сироп вишневый на фруктозе с мексидолом;

4. Сироп вишневый на сорбите с мексидолом.

По органолептическим свойствам сиропа представляет собой:

- Сироп вишневый, темно-вишневого цвета, с приятным характерным запахом (от присутствия бензальдегида, образовавшегося в результате расщепления амигдалина, находившегося в косточках) и кислотов-сладким вкусом, прозрачный.

- Сироп малиновый ярко-малинового цвета, с приятным запахом и кислотов-сладким вкусом, прозрачный.

Определение pH сиропа с мексидолом (этилметилгидроксипиридина сукцинатом). Показатель pH всех четырех лекарственных сиропов с мексидолом находится в диапазоне от 4,9 до 5,1.

Определение плотности сиропа с мексидолом (этилметилгидроксипиридина сук-

цинатом). Плотности в диапазоне от 1,23 до 1,25.

Следующим этапом наших исследований было определение антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности разработанных сиропов на парамециях.

Разработанные сиропы существенно увеличивали время остановки парамеций под воздействием клеточных ядов – пероксида водорода и спирта этилового.

Мембраностабилизирующую активность разработанных сиропов характеризует увеличение времени движения парамеций до полной остановки, под воздействием спирта этилового, компоненты которого препятствуют повреждению белковой части биомембраны.

Повышение времени движения парамеций при добавлении 1% раствора пероксида водорода свидетельствует о наличии антиоксидантной активности. Это связано со способностью мексидола тормозить перекисное окисление липидов мембраны.

Таблица

Влияние клеточных ядов спирта этилового 14% и пероксида водорода 1% на срок жизни парамеций

Table

Effect of cellular poisons of 14% ethyl alcohol and 1% hydrogen peroxide on the lifetime of Paramecia

Парамеции	Время жизни, мин	
	спирт этиловый 14%	перекись водорода 1%
Интактные	живут бесконечно	
Контроль	2,43±0,02	1,50±0,02
Сироп малиновый на фруктозе с мексидолом	3,45±0,02	2,52±0,02
Сироп малиновый на сорбите с мексидолом	3,21±0,02	2,15±0,02
Сироп вишневый на фруктозе с мексидолом	3,55±0,02	2,62±0,02
Сироп вишневый на сорбите с мексидолом	3,17±0,02	2,07±0,02

Полученный экстракт продлевает срок жизни парамеций под действием ядов клеточных, спирта этилового и перекиси водорода на 1.0 и 1.03 минуты, соответственно, в среднем. Данный тест подтверждает наличие мембрано-стабилизирующего и антиоксидантного эффекта у разработанных сиропов.

Выводы:

1. Разработан состав лекарственного сиропа с мексидолом, который представляет собой однородную вязкую жидкость малинового и вишневого цвета с кислосладким вкусом, pH 4,9-5,1, плотностью 1,23-25. Количество этилметилгидроксипиридина сукцината в сиропе должно быть от 12,0 до 13,0 г в 100 г.

2. Разработаны технологическая схема производства сиропов с использованием осветленных соков малины и вишни, на фруктозе и сорбите.

3. Проведены биологические исследования на парамециях, которые подтвердили наличие антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности разработанной жидкой лекарственной формы – сиропов, что может быть залогом антигипоксанта и нейротропной активности.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Андреева И.Н., Степанова Э.Ф., Шевченко А.М. Основные направления и перспективы развития технологии скорректированных препаратов в отечественном фармацевтическом производстве // Успехи современного естествознания. 2004. N 1. С. 99-100.

2. Андреева И.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания скорректированных и трансдермальных лекарственных парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме: дис. ... доктора фарм. наук. Пятигорск, 2000. 345 с.

3. Принципы приготовления лекарственных препаратов в условиях аптек / Т.Г. Ярных [и др.] // Провизор. 2010. N 3. С. 56-58.

4. Бондаренко А.И. К вопросу массового изготовления вкусовых и лекарственных сиропов // Фармация. 1984. Т. 33, N 6. С. 70-71.

5. Синева Т.Д. Сиро́пы: классификация, ассортимент, производители // Новая аптека. 2008. N 2. С. 64-70.

6. Лосенкова С.О., Максименкова К.И., Крикова А.В. Экспериментальные фармакодинамические исследования новых лекарственных форм с антигипоксантом натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом // Биофармацевтический журнал. 2018. Т. 10, N 1. С. 39-44.

7. Клифар. Интернет-версия Государственного Реестра ЛС [Электронный ресурс]. 2012. URL: <http://www.drugreg.ru> (дата обращения: 01.10.2018).

8. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. М.: Астра Фарм. Сервис, 2011. 1488 с.

9. Справочник лекарств ЛРС. [Электронный ресурс]. 2014. URL: <http://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 01.10.2018).

10. Белки плазмы крови у больных панкреонекрозом / А.П. Чадаев [и др.] // Хирургия. 2004. N 7. С. 15-19.

11. Промышленная технология лекарств: учебник, в 2 томах. Том 2 / В.И. Чуешов [и др.]; Под редакцией профессора В.И. Чуешова. Х.: МТК-Книга; Издательство НФАУ, 2002. 716 с.

12. Винник Ю.С., Петрушко С.И., Якимов С.В. Прогнозирование течения и исхода острого панкреатита с помощью нейронных сетей // Материалы 9-ого Всероссийского съезда хирургов (Волгоград, 20-22 сентября 2000). Волгоград, 2000. С. 23-24.

13. Ким В.Э., Степанова Э.Ф. Экспресс-анализ биологической активности комплексного фитоизвлечения и разработка микрокапсул на его основе // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология, Фармация. 2015. N 4. С. 122-125.

14. Кудрин А.Н., Ананин В.В., Балабьян В.Ю. Система экспресс – методов интегральной оценки биологической активности индивидуальных и комплексных препаратов на биологических объектах // Рос. Хим. журн. 1997. Т. 41, N 5. С. 114-123.

15. Пузырева И.Н., Огай М.А., Петров А.Ю. Экспресс-анализ биологической активности композиции из спиртового извлечения расторопши, астрагала и таурина // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер.: медицина, фармация. 2016. Вып. 34, N 12(233). С. 131-134.

References

1. Andreeva IN, Stepanova EF, Shevchenko AM. [The main directions and prospects of development of the technology of corrected drugs in the domestic pharmaceutical production]. Advances in modern science. 2004;1:99-100. Russian.

2. Andreeva IN. [Theoretical and experimental rationale for the creation of corrected and transdermal parapharmaceutical medicinal systems for the correction of adaptation processes in the body] [dissertation]. Pyatigorsk; 2000. Russian.

3. Yarnykh TG, Tikhonov AI, Garkavtseva OA, et al. [Principles of preparation of drugs in pharmacies]. Pharmacist. 2010;3:56-58. Russian.

4. Bondarenko AI. [On the issue of mass-volume production of taste and medicinal syrups]. Pharmacy. 1984;33(6):70-71. Russian.

5. Sineva TD. [Syrups: classification, assortment, manufacturers]. New pharmacy. 2008;2:64-70. Russian.

6. Losenkova SO, Maksimenkova KI, Krikova AV. [Experimental pharmacodynamic studies of new dosage forms with sodium antihy-

poxic agent poly (dihydroxyphenylene) thiosulfonate]. *Biopharmaceutical journal*. 2018;10(1):39-44. Russian.

7. Clifar. [Internet version of the State Register of Medicinal Products]; 2012. [cited 2018 Jan 10]. Russian. Available from: <http://www.drugreg.ru>

8. [Reference VIDAL. Medications in Russia]. Moscow: Astra Farm. Servis, 2011. Russian.

9. [Handbook of drugs Register of Medicines]; 2014. [cited 2018 Jan 10]. Russian. Available from: <http://www.rlsnet.ru/>

10. Chadaev AP, Butkevich ATs, Sviridov SV, et al. [Blood plasma proteins in patients with pancreatonecrosis]. *Surgery*. 2004;7:15-19. Russian.

11. Chueshov VI, Chernov NE, Khokhlova LN, et al. [Industrial technology of drugs: a textbook, in 2 volumes]. Vol. 2. Kharkov: MTK-Kniga; Izdatel'stvo NFAU; 2002. Russian.

12. Vinnik YuS, Petrushko SI, Yakimov SV. [Prediction of the course and outcome of acute pancreatitis using neural networks]. *Proceedings of the 9th All-Russian Congress of Surgeons*. Volgograd; 2000 Sept 20-22. Volgograd; 2000. Russian.

13. Kim VE, Stepanova EF. [Express analysis of the biological activity of complex phyto-extraction and development of microcapsules based on it]. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry, Biology, Pharmacy*. 2015;4:122-125. Russian.

14. Kudrin AN, Ananin VV, Balabyan VYu. [The system of express-methods of integrated assessment of the biological activity of individual and complex preparations on biological objects]. *Rus. Chem. Journal*. 1997;41(5):114-123. Russian.

15. Puzyreva IN, Ogay MA, Petrov AYu. [Rapid analysis of the biological activity of the composition of the alcohol extract of milk Thistle, astragalus and taurine]. *State University Scientific Bulletin (Medicine. Pharmacy)*. 2016;34(12(233)):131-134. Russian.

Информация об авторах

Артур Абакаргаджиевич Ижагаев, заочный аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru.

Константин Сергеевич Бакулин, заочный аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт-

филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: bakulinks@yandex.ru.

Марина Алексеевна Огай, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: marinfarm@yandex.ru.

Елена Владимировна Ковтун, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: elena.f.73@mail.ru.

Сурият Гаджиевна Ижагаева, ассистент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», E-mail: suriyat.777@yandex.ru.

Наталья Леонидовна Нам, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры химии, ФГБОУ ВО «Российский Государственный Аграрный Университет-МСХА имени К.А. Тимирязева», E-mail: namnl@rambler.ru.

Алена Сергеевна Беленова, кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», E-mail: alenca198322@mail.ru.

Information about the authors

Arthur A. Izhayev, Extramural Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical biotechnology, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru.

Konstantin S. Bakulin, Extramural Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical biotechnology, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, E-mail: bakulinks@yandex.ru.

Marina A. Ogay, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical biotechnology, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, E-mail: marinfarm@yandex.ru.

Elena V. Kovtun, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Technology with the course of medical biotechnology, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University, E-mail: elena.f.73@mail.ru.

Suriyat G. Izhagaeva, Assistance Lecturer of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Volgograd State Medical University, E-mail: suriyat.777@yandex.ru.

Natalia L. Nam, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of

Chemistry, Russian State Agrarian University Moscow Timiryazev Agricultur Academy, E-mail: namnl@rambler.ru.

Alena S. Belenova, Candidate of Biological Sciences, Assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Voronezh State University, E-mail: alen-ca198322@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 7 октября 2018 г.
Receipt date 2018 October 7.

Статья принята к публикации 18 февраля 2019 г.
Accepted for publication 2019 February 18.