УДК 615.32 + 547.9:543:544

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ И СТАНДАРТИЗАЦИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФИТОПРЕПАРАТА «ДЕНТОС»

Шагалиева Н.Р., Куркин В.А., Авдеева Е.В., Байриков И.М., Щербовских А.Е.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru; nata1or@rambler.ru

По результатам проведенных фармакогностических и микробиологических исследований был обоснован состав нового комбинированного лекарственного препарата (ЛП) «Дентос» в форме сложной настойки на основе пяти видов лекарственного растительного сырья (ЛРС): листья эвкалипта (*Eucalyptus viminalis* Labill.), трава эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.), цветки календулы (*Calendula officinalis* L.), кора дуба (*Quercus robur* L.), масло гвоздичного дерева (*Caryophyllus aromaticus* L.). Разработаны методики качественного анализа «Дентос», заключающиеся в проведении химических реакций и установлены параметры УФ-спектра ЛП «Дентос». Разработаны методики количественного определения основных групп биологически активных соединений (БАС) с использованием соответствующих веществ-стандартов эвкалимина, рутина, кофейной кислоты и установлены числовые показатели: сумма окисляемых веществ – не менее 0,7%; фенолальдегидов – не менее 0,1%; флавоноидов – не менее 0,2%; фенилпропаноидов – не менее 0,2%. Разработан технологический способ получения ЛП «Дентос» в форме сложной настойки и обоснован выбор оптимальной пролонгированной лекарственной формы для разработанного ЛП – стоматологического геля «Дентос». В результате проведенных фармакологических исследований ЛП «Дентос» (настойка и гель) отнесен к классу малотоксичных веществ; выявлена высокая регенерирующая, антимикробная и противовоспалительная активность, сопоставимая с синтетическим препаратом сравнения («Хлоргексидин») и имеющая преимущества перед растительным препаратом сравнения («Стоматофит»).

Ключевые слова: фитопрепарат «Дентос», стандартизация, фенольные соединения, антимикробная и регенерирующая активность, инфекционно-воспалительные заболевания ротовой полости

THE ACTUAL ASPECTS OF DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF STOMATOLOGICAL PHYTOPREPARATION «DENTOS»

Shagalieva N.R., Kurkin V.A., Avdeeva E.V., Bairikov I.M., Shcherbovskih A.E.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru; nata1or@rambler.ru

As a result of conducted pharmacognosy and microbiological investigations there were substantiated the composition of the new combined medicine «Dentos» in the form of complex tincture on the basis of five types of the medicinal plants: leaves of *Eucalyptus viminalis* Labill., bark of *Quercus robur* L., flowers of *Calendula officinalis* L., herbs of *Echinacea purpurea* (L.) Moench., essential oil of *Caryophyllus aromaticus* L. There were developed the methodics of the qualitative analysis of «Dentos» consisting in chemical reactions and parameters of the electronic spectrum of absorption. There were developed the methodics of the quantitative analysis of the main groups of the biologically active compounds with using the standard samples of eucalimin, rutin and caffeic acid and established the quantitative characteristics: the total oxidized substances – not less than 0,7%; the phenolaldehydes – not less than 0,1%; the total flavonoids – not less than 0,2%; total phenylpropanoids – not less than 0,2%. There was developed the technology of receiving remedy «Dentos» in the form of complex tincture and there was substantiated the choice of the optimum prolonged medicinal form for developed medicine – stomatologic gel «Dentos». As a result of conducted pharmacognosy and microbiological investigations there was substantiated the composition of the new combined medicine «Dentos» in the form of complex tincture. As a result of the conducted pharmacological researches medicine «Dentos (in the form of tincture and gel) was carried out to a class of low-toxic substances. There was found the high regenerating, antimicrobial and anti-inflammatory activity, which are comparable to a synthetic preparation of comparison («Chlorhexidinum») and having advantages over a herbal remedy of the comparison («Stomatophyt»).

Keywords: phytopreparation «Dentos», standardization, phenolic compounds, antimicrobial and regenerating activity, infection and inflammatory diseases of oral region

Разработка лекарственных препаратов для стоматологической практики является весьма актуальным направлением, так как инфекционно-воспалительные заболевания пародонта являются распространенным явлением среди широких слоев населения. По данным ВОЗ, воспалительными заболеваниями пародонта (гингивит, стоматит, глоссит и др.) страдает до 95% взрослого населения земного шара и до 80% детей [1].

Следует отметить, что среди современных лекарственных средств (ЛС) указанной направленности преобладают лекарственные препараты (ЛП) синтетического происхождения, обладающие наряду с антимикробным действием и рядом недостатков, такими как высокая сенсибилизирующая активность, высокий риск развития резистентности патогенной и сапрофитной микрофлоры и другими побочными эффектами. С этой точки зрения, лекарственные препараты на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) при рациональном применении обладают преимуществами: эффективностью, безопасностью, мягкостью и широтой терапевтического действия,

минимальным риском развития аллергизирующего эффекта и возникновения резистентности у микроорганизмов [2, 8].

Что касается средств растительного происхождения, то ассортимент используемых в настоящее время лекарственных препаратов является явно недостаточным и представлен либо ограниченным кругом отечественных препаратов («Хлорофиллипт», «Ротокан», «Сальвин», «Настойка календулы», «Настойка эвкалипта» и некоторые другие), для которых не характерно комплексное воздействие на обсуждаемую группу заболеваний, либо доминирующими на фармацевтическом рынке импортными комплексными препаратами («Стоматофит», «Мараславин», «Дентинокс», «Калгель», «Элюгель» и др.), являющихся достаточно дорогостоящими и, зачастую, не лишенными определенных недостатков. К таковым следует отнести прежде всего отсутствие всего спектра фармакологической активности, необходимого для эффективного лечения: вышеперечисленные ЛС не содержат оптимальный состав биологически активных соединений (БАС), сонаправленно действующих на патогенетические звенья заболевания, что могло бы усилить целевой (антимикробный и противовоспалительный) эффект и обеспечить комплексность терапевтического воздействия. Кроме того, способы получения, как правило, не являются оптимальными в плане экстракции, так как не позволяют исчерпывающе извлекать весь комплекс действующих веществ.

Таким образом, учитывая вышеперечисленные факторы, становится очевидна целесообразность разработки нового лекарственного препарата на основе направленной комбинации БАС нескольких видов ЛРС для обеспечения комплексного действия на инфекционно-воспалительный процесс в ротовой полости.

Целью настоящей работы являлась разработка и стандартизация нового комбинированного антимикробного и регенерирующего лекарственного препарата на основе ЛРС, предназначенного для применения в стоматологической практике.

В соответствии с вышеобозначенной целью необходимо было решить ряд **задач** по обоснованию состава лекарственного препарата, разработке технологического способа его получения, обоснованию выбора лекарственных форм и составлению рациональной технологической схемы их получения, изучению параметров качества, обоснованию подходов к стандартизации и разработке методик качественного и количественного анализа.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования являлись образцы воздушно-сухого сырья следующих видов ЛРС – компонентов прописи лекарственный препарат «Дентос»: листья эвкалипта (*Eucalyptus viminalis* Labill., сем. Миртовые – *Myrtaceae*), трава эхинацеи пурпурной [*Echinacea purpurea* (L.) Moench., сем. Сложноцветные – *Asteraceae*], цветки календулы (*Calendula officinalis* L., сем. Сложноцветные – *Asteraceae*), кора дуба обыкновенного (*Quercus robur* L., сем. Буковые – *Fagaceae*), эвгенол – масло гвоздичного дерева (*Caryophyllus aromaticus* L. сем. Миртовые – *Myrtaceae*); разработанный ЛП «Дентос», представляющий собой суммарное спирто-водное извлечение из указанного ЛРС; промышленные и лабораторные образцы мононастоек из видов ЛРС, входящих в состав «Дентоса»: эвкалипта, эхинацеи, календулы.

Для целей идентификации БАС использовались Государственный стандартный образец (ГСО) эвкалимина, ГСО рутина, рабочий стандартный образец (РСО) β-каротина, РСО галловой кислоты, РСО танина, РСО кофейной кислоты, а также достоверно известные образцы веществ фенольной природы (цикориевая кислота, эувималь-1, нарциссин и др.).

Препаратами сравнения при изучении антимикробных свойств и фармакологической активности служили следующие ЛС: «Мараславин», «Стоматофит», «Хлорофиллипт» (спиртовый раствор), 0,2 %-й водный раствор фурацилина, 2 и 5 %-е водные растворы хлоргексидина; образцы гелей «Дентос», полученных на различных основах: ПЭГ, аэросил-глицериновая, желатин-глицериновая, коллагеновая, глазная основа, МЦ, Na-КМЦ.

В качестве основных **методов исследования** применялись традиционно используемые для целей фитохимического анализа: хроматографические методы – тонкослойная хроматография, колоночная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, газожидкостная хроматография (ТСХ, КХ, ВЭЖХ, ГЖХ), пробирочные химические реакции, УФ-спектрометрия. Для проведения блока медико-биологических исследований применялись фармакологические методы изучения острой токсичности и специфической фармакологической активности (регенерирующей и противовоспалительной), микробиологические методы (диско-диффузионный, метод колодцев).

Для получения лекарственного препарата «Дентос» (в форме сложной настойки) применялись традиционно используемые в фармацевтической технологии методы мацерации, перколяции, а также разработанный на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ метод модифицированной дробной ремацерации, заключающийся в сочетании методов дробной мацерации (в случае настоек – с делением сырья на равные части) и термической экстракции на заключительной стадии экстракции (патенты РФ на изобретение № 2134584, № 2147223). В качестве экстрагента для получения спирто-водных извлечений использовали спирт этиловый 70 %.

Кроме того, в ходе наших исследований применялся микроскопический метод исследования изучаемых объектов (в отношении образцов гелей на основе настойки «Дентос») с использованием цифрового микроскопа Motic DM 111.

Результаты исследования и их обсуждение

В пропись ЛП «Дентос» нами были включены пять компонентов: листья эвкалипта прутовидного – 80,00 г, трава эхинацеи пурпурной – 40,00 г, цветки календулы лекарственной – 40,00 г, кора дуба обыкновенного – 40,00 г, масло гвоздичного дерева – 0,1 мл, спирта этилового 70 % – до получения 1 литра настойки. На разработанный состав ЛП «Дентос» получен патент РФ на изобретение № 2428171.

Данные виды лекарственных растений являются признанным источником для получения мягких и эффективных ЛП, обладающих антимикробным, противовоспалительным, иммуномодулирующим, ранозаживляющим, регенерирующим, вяжущим, антисептическим и дезодорирующим действиями [1, 3]. Данный подход позволяет рассматривать ЛП «Дентос» как средство патогенетического и этиологического лечения.

Стандартизация многокомпонентных лекарственных препаратов является традиционно сложной задачей, особенно, когда речь идет об анализе сложного суммарного препарата растительного происхождения [4]. Новый лекарственный препарат «Дентос» на основе ЛРС представляет собой сложную фитокомпозицию и сочетает в себе различные виды БАС преимущественно фенольной и терпеноидной природы: фенилпропаноиды, флавоноиды, дубильные вещества, каротиноиды, терпеноидный комплекс и др., относящихся к различным химическим классам веществ, и соответственно обладающих различными физико-химическими характеристиками [1]. Вышеперечисленные факторы делают анализ данного лекарственного препарата достаточно наукоемкой проблемой, требующей комплексного многоуровневого подхода к решению вопросов стандартизации.

Предложенный нами подход заключается в следующем: для определения подлинности разработанного ЛП «Дентос» предложены пробирочные реакции на соединения фенольной природы с подтверждением природы соединений данными спектра поглощения в УФ-области. Количественное определение проводится с использованием трехуровневого подхода. В частности, на первом уровне титриметрическим методом (перманганатометрия) определяется сумма окисляемых веществ; на втором уровне методом прямой спектрофотометрии определяется сумма фенилпропаноидов в пересчете на кофейную кислоту, в варианте дифференциальной спектрофотометрии определяется сумма флавоноидов в пересчете на рутин, методом прямой спектрофотометрии в пересчете на ГСО эвкалимина – сумма фенолальдегидов терпеноидов; на третьем уровне методом ВЭЖХ-анализа определяется содержание ключевого, отвечающего за антимикробную активность соединения эвкалипта – эвкалимина.

Из числа рассмотренных **качественных реакций** в результате серии проведенных экспериментов по четкости проявления и трактовке аналитического эффекта, воспроизводимости и чувствительности нами были отобраны следующие три: цианидиновая реакция по Брианту (флавоноиды), реакция с раствором алюминия хлорида (III) (флавоноиды, фенольные соединения), реакция с железоаммонийными квасцами или хлоридом окисного железа (дубильные вещества, в нашем случае – преимущественно конденсированной природы).

Оценка **характера УФ-спектра** является одним из наиболее информативных методов анализа, поэтому он предлагается нами как для подтверждения подлинности лекарственного препарата, так и для количественного определения. На УФ-спектре раствора исследуемого препарата (в используемых различных разведениях) обнаруживается максимум поглощения при 278 ± 3 нм и «плечо» при 327 ± 3 нм, которые связаны в коротковолновой области (278 нм) с вкладом в абсорбцию комплекса фенолальдегидов эвкалипта, флавоноидов календулы, эхинацеи и эвкалипта, дубильных веществ дуба и эвкалипта; «плечо» при 327 нм обусловлено содержанием фенилпропаноидов – гидроксикоричных кислот эхинацеи и календулы. Таким образом, характер электронного спектра в анализируемой области 190–500 нм обусловлен содержанием указанных групп действующих веществ препарата.

Количественное определение. Определение суммы окисляемых веществ, для данного лекарственного препарата рассматриваемое как интегральный показатель содержания комплекса фенольных БАС, осуществлялось методом перманганатометрии по стандартной методике (ГФ XI) [5, 6]. Значения колебались в диапазоне 0,71–0,87 % , что позволяет рекомендовать в качестве нижнего предела данного показателя: не менее 0,70 %.

Для **определения суммы фенилпропаноидов** нами предложен метод прямой спектрофотометрии при 328 нм (разведение 1:500) в пересчете на кофейную кислоту (удельный показатель $E^{1\%}_{1\,см} = 700$). Значения анализируемого показателя колебались от 0,21 до 0,40 %, что позволило рекомендовать в качестве нижнего предела

содержания суммы фенилпропаноидов: не менее 0,2 %.

Определение фенолальдегидов терпеноидов предложено осуществлять методом прямой спектрофотометрии в пересчете на ГСО эвкалимина при 278 нм. Для исключения вклада в величину светопоглощения в этой области других веществ с учетом физико-химических характеристик изучаемых веществ нами предложен вариант пробоподготовки с использованием гексана. Методом ВЭЖХ и ТСХ установлено, что гексановые извлечения из лекарственного препарата содержат очищенную гамму фенолоальдегидов и β-каротин, тогда как в УФ-спектре исходного препарата, как упоминалось, свой вклад в обсуждаемую область также вносят флавоноиды эвкалипта и календулы, полифенольный комплекс дуба и эвгенол. При этом важно подчеркнуть, что прямому спектрофотометрическому определению фенолальдегидов в гексановом извлечении присутствие β-каротина не мешает, поскольку его максимум светопоглощения находится за пределами анализируемой области (450 нм). Значения анализируемого показателя колебались в диапазоне от 0,11 до 0,18 %, что позволило рекомендовать в качестве нижнего предела содержания: не менее 0,10 %.

Для **определения суммы флавоноидов** применялась широко используемая методика дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин [5]. В серии экспериментов установлено, что содержание суммы флавоноидов в ЛП колеблется в диапазоне: 0,21–0,37 %, что позволяет рекомендовать в качестве нижнего предела содержания: не менее 0,20 %.

Следует отметить, что расчетным путем можно определить количественное содержание **дубильных веществ** в ЛП «Дентос» путем вычитания из полученных значений содержания окисляемых веществ значений содержания суммы фенилпропаноидов, флавоноидов и фенолальдегидов, оцененных спектрофотометрически. В этом случае рекомендуемый нижний предел содержания дубильных веществ: не менее 0,20 %.

Кроме того, нами изучена возможность использования метода ВЭЖХ-анализа для целей стандартизации «Дентос» в части количественного определения отдельных компонентов. В этой связи предложена методика ВЭЖХ-анализа для оценки содержания ключевых компонентов – эувималей, вносящих основной вклад в антимикробную активность препарата.

Следующим этапом нашей работы являлось исследование по разработке и стандартизации лекарственного препарата «Дентос-гель» на основе разработанной сложной настойки.

Это связано с тем, что в отделениях и клиниках челюстно-лицевой хирургии, а также в стоматологических поликлиниках по-прежнему остро стоит вопрос о необходимости разработки современных пролонгированных лекарственных форм, таких, например, как гель. Использование данной лекарственной формы позволит увеличить временя лечебного воздействия, повысить биодоступность, улучшить адгезию на поверхности, создаст возможность локализации ЛП на конкретном участке слизистой оболочки, обеспечит комфортность нанесения, удобство дозирования и простоту применения.

По результатам экспериментального изучения различных параметров и характеристик образцов полученных гелей был сделан вывод о том, что оптимальной основой для ЛП «Дентос-гель» будет являться Na-КМЦ. Гель изготавливали по массе, «Дентос» (сложная настойка) вводили в готовую основу в количестве 15 % от общей массы геля.

С помощью адаптированных методик анализа, ранее предложенных для сложной настойки «Дентос», было доказано наличие в геле всего нативного комплекса БАС прописи. Установлено содержание основных групп БАС в ЛП «Дентос-гель»: сумма окисляемых веществ 0,1 %, сумма фенилпропаноидов – 0,025 %, сумма фенолальдегидов – 0,014 %, сумма флавоноидов – 0,025 %. Полнота и динамика высвобождения БАС из образцов гелей на различных основах изучена методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану и показаны преимущества Na-КМЦ.

В результате изучения токсичности ЛП (в форме сложной настойки и геля) на белых нелинейных крысах исследуемые препараты были отнесены к малотоксичным веществам [7]. В результате микробиологических исследований, проведенных на базе кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, установлена бактериостатическая доза – 500 мкг (достоверно значимый эффект проявляется в отношении *St. aureus, Kl. pneumonia, Candida, E. coli, St. haemolyticus, Ps. aeruginosa*). При исследовании ранозаживляющей и противовоспалительной активности на базе кафедры фармакологии было установлено, что под влиянием ЛП на раневую поверхность слизистой животных первичная грануляция наблюдалась на 4 сутки, окончательное заживление раны – на 8 сутки для настойки (в форме полоскания), для геля – на 4 и 12 сутки соответственно, тогда как для препаратов сравнения данные

показатели составили: для «Стоматофита» – на 5 и 8 сутки, а для «Хлоргексидина» – на 4 и 8 сутки соответственно. Данные результаты в совокупности с данными исследований протекания воспалительной реакции, проведенных с использованием тепловизора, показывают преимущества новых ЛП перед препаратами сравнения: изученные виды активности «Дентос» находятся на уровне синтетического ЛП «Хлоргексидина» и достигаются в меньшей дозировке по сравнению с растительным ЛП «Стоматофитом». Кроме того, для новой разработки отмечен комплексный характер действия, о чем свидетельствует отсутствие таких побочных эффектов, как появление гнойно-некротических масс и спонтанной кровоточивости, которые были отмечены для препаратов сравнения.

Заключение

Таким образом, в результате проведенных фитохимических, аналитических, технологических, микробиологических и доклинических фармакологических исследований разработаны состав, способ получения, показатели качества и методы их оценки, установлен спектр фармакологической активности для комплексного антимикробного и ранозаживляющего препарата «Дентос» (сложная настойка), а также лекарственной формы гель на его основе. Обоснована целесообразность дальнейших исследований по внедрению новых ЛП (в форме сложной настойки и в форме геля) в медицинскую практику в качестве перспективного импортозамещающего антимикробного, регенерирующего и противовоспалительного лекарственного средства для лечения и профилактики ряда широко распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости.

Список литературы

1. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармац. вузов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2007. – 1239 с.

2. Куркин В.А. Фенилпропаноиды – перспективные природные биологически активные соединения. – Самара: СамГМУ, 1996. – 80 с.

3. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 398 с.

4. Самылина И.А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств // Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: материалы I Междунар. науч. конгр. – М., 1994. – С. 152.

5. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.

6. Самылина И.А. Исследования по разработке фармакопейного метода определения содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье / И.А. Самылина, Н.П. Антонова, И.П. Рудакова // Фармация. – 2009. – № 6. – С. 3–6.

7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.

8. Kurkin V.A. Phenylpropanoids as biologically active compounds and standards of the medicinal plants V.A. Kurkin, V.N. Ezhkov, E.V. Avdeeva, I.Yu. Klimova // XXII International Conference on Polyphenols «Polyphenols communication 2004»: Abstracts. – Helsinki, 2004. – P. 619–620.

References

1. Kurkin, V.A. Farmakognoziya: Uchebnik dlya studentov farmac. vuzov. Izd. 2-oe, pererab. i dop. / V.A. Kurkin. Samara: OOO «Ofort», GOU VPO «SamGMU», 2007. 1239 p.

2. Kurkin, V.A. Fenilpropanoidy perspektivnye prirodnye biologicheski aktivnye soedineniya / V.A. Kurkin. Samara: SamGMU, 1996. 80 p.

3. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. Obshhie metody analiza. Lekarstvennoe rastitel'noe syr'e / MZ SSSR. 11 izd. M.: Medicina, 1990. Vyp. 2. 398 p.

4. Samylina, I.A. Problemy standartizacii lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya i lekarstvennyx rastitel'nyx sredstv / I.A. Samylina // Tradicionnaya medicina i pitanie: teoreticheskie i prakticheskie aspekty: materialy I Mezhdunar. nauch. kongr. M., 1994. pp. 152.

5. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. Obshhie metody analiza / MZ SSSR. 11 izd. M.: Medicina, 1987. Vyp. 1. 336 p.

6. Samylina, I.A. Issledovaniya po razrabotke farmakopejnogo metoda opredeleniya soderzhaniya dubil'nyx veshhestv v lekarstvennom rastitel'nom syr'e / I.A. Samylina, N.P. Antonova, I.P. Rudakova // Farmaciya. 2009. no. 6. pp. 3–6.

7. Rukovodstvo po e'ksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyx farmakologicheskix veshhestv / Pod obshhej redakciej chlena-korrespondenta RAMN, professora R.U. Xabrieva. 2-izd., pererab. i dop. M.: OAO «Izdatel'stvo «Medici-na», 2005. 832 p.

8. Kurkin, V.A. Phenylpropanoids as biologically active compounds and standards of the medicinal plants V.A. Kurkin, V.N. Ezhkov, E.V. Avdeeva, I.Yu. Klimova // XXII International Conference on Polyphenols «Polyphenols communication 2004»: Abstracts. Helsinki, 2004. pp. 619–620.

Рецензенты:

Первушкин С.В., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара;

Шаталаев И.Ф., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой химии фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 18.09.2013.