

УДК 615.281.8:547.854

**СИНТЕЗ И ANTI-BГC АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
1-[4-(ФЕНОКСИ)БЕНЗИЛ]- ПРОИЗВОДНЫХ 5-ФЕНИЛАМИНОУРАЦИЛА****Гуреева Е.С., Бабков Д.А., Озеров А.А., Новиков М.С.***ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»,
Волгоград, e-mail: gureeva.es@mail.ru*

Вирус гепатита С (ВГС) является одной из основных глобальных проблем общественного здравоохранения. В настоящее время по приведенным в литературе оценкам около 3% мирового населения (180 млн человек) инфицировано ВГС. У 3–10% инфицированных в течение примерно 20 лет развивается цирроз печени с возможным последующим развитием гепатоцеллюлярной карциномы. Высокая генетическая изменчивость вируса гепатита С в сочетании с лекарственной устойчивостью вируса и развитием побочных эффектов современной терапии требуют создания новых высокоактивных агентов. С целью синтеза соединений, обладающих высокой anti-BГC активностью, нами была осуществлена конденсация 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-(фениламино)пиримидина, полученного путем силилирования 5-(фениламино)урацила, с 4-(фенокси)бензилбромидами, содержащих различные заместители, в растворе 1,2-дихлорэтана при кипячении в течение 30 ч были синтезированы 1-[4-(фенокси)бензил]-5-(фениламино)урацилы, содержащие заместители в феноксибензильном фрагменте. Выход целевых соединений составил 62–78%. Изучены физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ, а также активность в отношении ВГС в культуре клеток Huh 7.5.

Ключевые слова: производные урацила, синтез, N-алкилирование, anti-BГC агенты

**SYNTHESIS AND ANTI-HCV ACTIVITY OF NOVEL
1-[4-(PHENOXY)BENZYL]- DERIVATIVES OF 5-PHENYLAMINO URACIL****Gureeva E.S., Babkov D.A., Ozerov A.A., Novikov M.S.***Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: gureeva.es@mail.ru*

Hepatitis C virus (HCV) is a major global public health problem. Currently, the available literature is estimated that about 3% of the world's population (180 million people) are infected with HCV. In 3–10% of those infected for about 20 years will develop cirrhosis with possible subsequent development of hepatocellular carcinoma. High genetic variability of the hepatitis C virus, in combination with the drug-resistant virus and the development of side effects of modern therapy require the creation of new highly active agents. With the purpose of synthesizing compounds having high anti-HCV activity was carried out by us condensation of 2,4-bis-(trimethylsilyloxy)-5-(phenylamino)-pyrimidine obtained by silylation 5-(phenylamino)uracil with 4-(phenoxy)benzylbromides containing various substituents in the solution of 1,2-dichloroethane at reflux for 30 hours were synthesized 1-[4-(phenoxy)-benzyl]-5-(phenylamino)uracils containing substituents in the phenoxybenzyl fragment. The yield of the target compounds was 62–78%. Physicochemical properties and spectral characteristics of novel compounds were studied, as well as activity against HCV in Huh 7,5 cell culture.

Keywords: uracil derivatives, synthesis, N-alkylation, anti-HCV agents

Инфекция вируса гепатита С (ВГС) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний: около 180 млн человек во всем мире инфицированы ВГС [7]. У 3–10% инфицированных в течение примерно 20 лет развивается цирроз печени с возможным последующим развитием гепатоцеллюлярной карциномы [16]. Кроме того, с данным вирусом ассоциировано большое количество проявлений, непосредственно не связанных с печенью и затрагивающих кровь (напр., криоглобулинемия) [12], почки (напр., гломерулонефрит) [15] и т.п. В настоящее время инфекция является ведущей причиной смерти от заболеваний печени и наиболее распространенным показанием к трансплантации печени [9].

Гепатит С поддается лечению. До 2011 года стандартной терапией инфекции ВГС являлась комбинация пегелированного интерферона α и рибавирина, с продол-

жительностью терапии от 24 недель для генотипов 2 и 3 (с 70–80% устойчивого вирусологического ответа) до 48 недель для генотипа 1 (с 40–50% устойчивого вирусологического ответа). Данная схема сопряжена с различными побочными эффектами, в том числе гриппоподобными симптомами, депрессией, сыпью и цитопенией [6]. В 2011 году лечение было значительно расширенным с введением двух новых ВГС NS3/4A ингибиторов протеазы, теллапревира и боцепревира. Данные препараты явились первыми агентами прямого действия, направленные на подавление репликации ВГС. Их комбинация с пегелированным интерфероном α и рибавирином показала усиленный вирусингибиторный эффект и сокращение продолжительности лечения. Тем не менее, они ограничены в лечении пациентов с генотипом 1 [5] и сопровождаются дополнительными побочными эффек-

тами, особенно у больных с выраженным фиброзом печени [2], что требовало медицинского наблюдения [10, 19, 20]. Помимо

этого при клиническом применении этих препаратов отмечалось быстрое появление резистентных к ним вариантов ВГС [21].

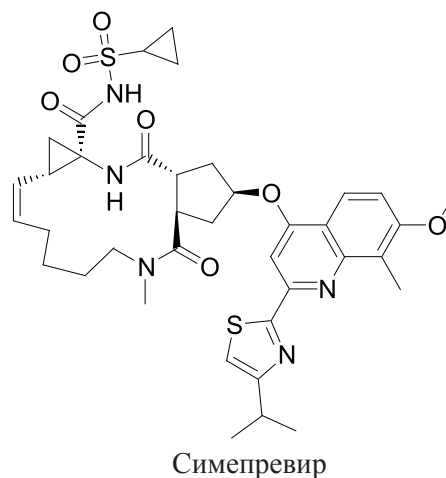
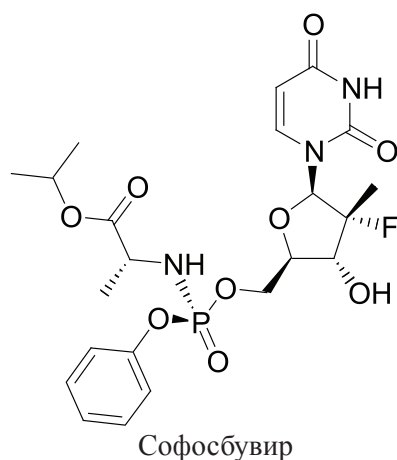


Рис. 1. Ингибиторы репликации ВГС

Софосбувир (рис. 1), являющийся мощным ингибитором NS5B РНК-зависимой РНК полимеразы ВГС и одобренный FDA в 2013 г., стал первым препаратом, который применялся в комбинации с рибавирином для лечения инфекции ВГС генотипов 2 и 3 без использования пегелированного α -интерферона [13]. Комбинация софосбувира, симепревира (также одобренного FDA в 2013 г. для лечения ВГС в качестве ингибитора вирусной протеазы) и рибавирина в течение 12–24 недель имела очень высокий терапевтический эффект, который составил около 90% устойчивого вирусологического ответа для всех генотипов вируса [3].

Однако стоит отметить чрезвычайно высокую стоимость лечения. В частности, 12-недельный курс только одним софосбувиром стоит более \$84000, в то время как такой же курс симепревира составляет порядка \$66000 [4, 8]. Кроме того, было отмечено появление мутаций, снижающих эффективность данной терапии [14]. Таким образом, следует искать новые агенты с другим механизмом действия, способные уменьшать курс лечения, не снижая его эффективности. Это позволит снизить как вероятность появления устойчивых вариантов вируса, так и стоимость лечения.

Производные 5-аминоурацила являются перспективным классом соединений, проявивших широкий спектр противовирусной активности. В частности, производные 5-(фениламино)урацила, содержащие в положении 1 остатка урацила бензильный или 3-(фенокси)бензильный заместитель ингибируют репликацию ВИЧ-1 и ЕБВ в микро-

молярных концентрациях [11]. Кроме того, ранее нами были получены производные 5-(фениламино)урацила, проявившие выраженную ингибиторную активность в отношении ВГС [1].

Цель исследования. С целью поиска новых ингибиторов репродукции ВГС нами был осуществлен синтез и изучены противовирусные свойства производных 5-(фениламино)урацила, содержащих в положении 1 урацила 4-(фенокси)бензильный фрагмент. Общая структура данного ряда соединений представлена на рис. 2.

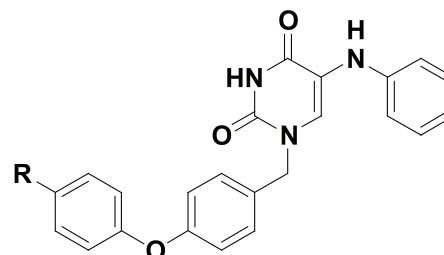


Рис. 2. 1-(4-феноксибензил)производные 5-(фениламино)урацила

Результаты исследования и их обсуждение

Синтез целевых соединений, представленный на рис. 3, был осуществлен путем конденсации эквимольных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-(фениламино)пиримидина **2**, полученного кипячением исходного 5-(фениламино)производных урацила с избытком гексаметилдисилазана в присутствии каталитического

количества NH_4Cl , как это было описано ранее [11], и 4-(4-*R*-фенокси)бензилбромидов, полученных бромированием соответствующих 4-(фенокси)толуолов [18, 22]. Кипячение в безводном 1,2-дихлорэтане без

доступа влаги воздуха в течение 24 ч привело к образованию целевых производных 1-[4-(4-фенокси)бензил]-5-(фениламино)урацила **3-9**, выход которых составил 62–78% после хроматографической очистки.

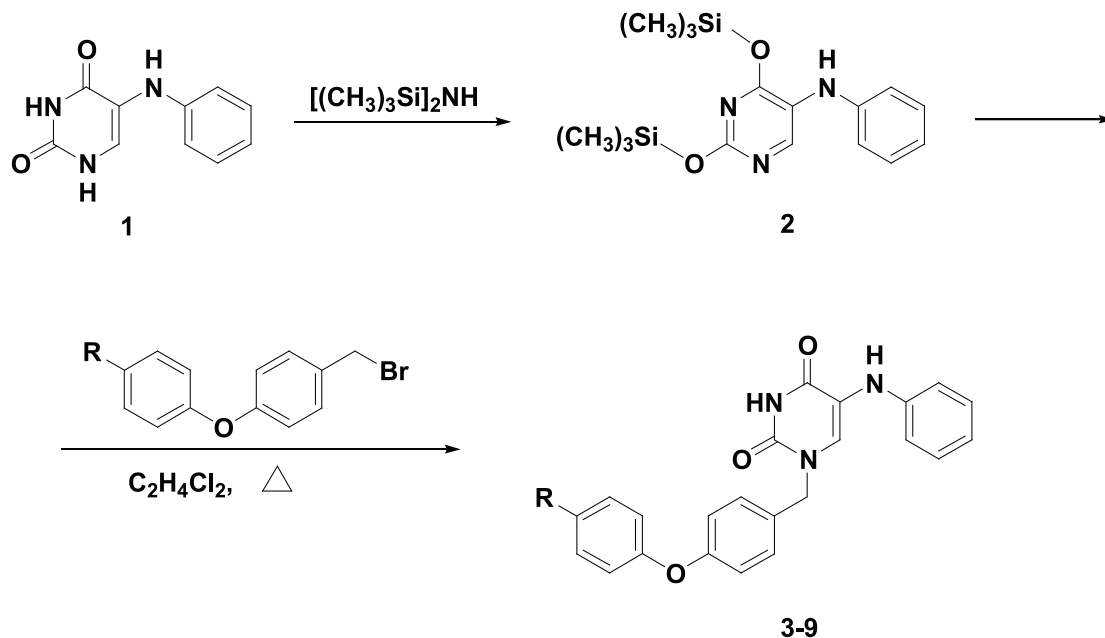


Рис. 3. Схема синтеза производных 1-[4-(фенокси)бензил]-5-(фениламино)урацила

Структуры синтезированных соединений доказаны методом ЯМР-спектроскопии, чистота – тонкослойной хрома-

тографией. Физико-химические свойства целевых соединений представлены в табл. 1.

Таблица 1
Свойства производных 1-[4-(фенокси)бензил]-5-(фениламино)урацила (**3-9**)

Соединение	<i>R</i>	Выход, %	R_f^*	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$
3	H	74	0,67	198–199
4	<i>t</i> -Bu	63	0,82	233,5–235
5	MeO	68	0,74	202–203
6	F	78	0,74	209,5–211,5
7	Cl	67	0,80	203–205
8	Br	71	0,79	206–207
9	NO_2	62	0,75	228–230,5

Примечание. * этилацетат.

Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для ^1H) в CCl_4 и $\text{DMSO}-d_6$ внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках «Merk TLS Silica gel 60 F_{254} ». В качестве элюента использовали этилацетат. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

Общий метод получения 1-[4-(фенокси)бензил]-5-(фениламино)урацилов (**3-9**)

Раствор соответствующего 4-феноксибензилбромид (6,81 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтане (20 мл) добавляют к раствору 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-(фениламино)пиримидина (6,80 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (50 мл). Полученную смесь кипятят в течение 24 ч с защитой от влаги воздуха и охлаждают до комнатной температуры. Затем реакционную массу

обрабатывают 10 мл изопропанола и упаривают при пониженном давлении досуха, остаток перекристаллизовывают из смеси изопропанол-ДМФА.

1-(4-Феноксibenзил)-5-(фениламино)урацил (3). ¹H ЯМР (ДМСO-d₆): δ 4,90 (2H, с, CH₂), 6,69 (1H, т, J = 7,3 Гц, H-4'), 6,79 (2H, дд, J = 8,7 и 1,0 Гц, H-2', H-6'), 6,98–7,18 (8H, м, NH, H-3', H-5', H-2'', H-6'', H-2''', H-4''', H-6'''), 7,35–7,43 (4H, м, H-3'', H-5'', H-3''', H-5'''), 7,74 (1H, с, H-6), 11,61 (1H, с, NH); ¹³C ЯМР (ДМСO-d₆): δ 49,7; 114,5; 116,8; 118,2; 118,7; 118,8; 123,6; 128,9; 129,6; 130,1; 132,1; 134,8; 145,7; 150,0; 156,3; 156,6; 161,9.

1-[4-(4-трет-Бутилфенокси)бензил]-5-(фениламино)урацил (4). ¹H ЯМР (ДМСO-d₆): δ 1,28 (9H, с, CH₃), 4,90 (2H, с, CH₂), 6,69 (1H, т, J = 7,3 Гц, H-4''), 6,80 (2H, д, J = 7,7 Гц, H-2'', H-6''), 6,94 (2H, д, J = 8,7 Гц, H-2''', H-6'''), 6,98–7,00 (3H, м, NH, H-2', H-6'), 7,12 (2H, т, J = 8,1 Гц, H-3'', H-5''), 7,37–7,40 (4H, м, ароматич. H), 7,69 (1H, с, H-6), 11,55 (1H, с, NH). ¹³C ЯМР (ДМСO-d₆): δ 35,5; 38,2; 53,9; 118,6; 118,8; 122,4; 122,5; 122,6; 130,9; 133,1; 133,8; 136,0; 138,5; 149,8; 150,2; 154,2; 158,3; 160,9; 166,0.

1-[4-(4-Метоксифенокси)бензил]-5-(фениламино)урацил (5). ¹H ЯМР (ДМСO-d₆): δ 3,74 (3H, с, OCH₃), 4,87 (2H, с, CH₂), 6,68 (1H, т, J = 7,3 Гц, H-4''), 6,78 (2H, дд, J = 7,3 и 0,8 Гц, H-2'', H-6''), 6,91–7,01 (7H, м, NH, ароматич. H), 7,11 (2H, т, J = 8,6 Гц, H-3'', H-5''), 7,34 (2H, д, J = 8,8 Гц, H-3', H-5'), 7,69 (1H, с, H-6), 11,55 (1H, с, NH). ¹³C ЯМР (ДМСO-d₆): δ 49,7; 55,4; 114,5; 115,1; 116,8; 117,4; 118,2; 120,7; 128,8; 129,5; 131,1; 134,5; 145,6; 149,3; 149,9; 155,7; 157,6; 161,7.

1-[4-(4-Фторфенокси)бензил]-5-(фениламино)урацил (6). ¹H ЯМР (ДМСO-d₆): δ 4,87 (2H, с, CH₂), 6,67 (1H, т, J = 7,3 Гц, H-4''), 6,77 (2H, д, J = 8,6 Гц, H-2'', H-6''), 6,98 (2H, д, J = 8,6 Гц, H-2'

H-6'), 7,02–7,12 (5H, м, NH, ароматич. H), 7,20 (2H, т, J = 8,6 Гц, H-3'', H-5''), 7,37 (2H, д, J = 8,6 Гц, H-3', H-5'), 7,71 (1H, с, H-6), 11,56 (1H, с, NH). ¹³C ЯМР (ДМСO-d₆): δ 50,0; 114,8; 116,8; 117,0; 117,1; 118,5; 121,0; 121,1; 129,2; 129,9; 132,3; 135,0; 146,0; 150,3; 152,8; 157,0; 157,4; 159,8; 162,1.

1-[4-(4-Хлорфенокси)бензил]-5-(фениламино)урацил (7). ¹H ЯМР (ДМСO-d₆): δ 4,91 (2H, с, CH₂), 6,70 (1H, т, J = 7,0 Гц, H-4''), 6,80 (2H, д, J = 7,5 Гц, H-2'', H-6''), 6,98 (1H, с, NHPh), 7,02–7,05 (4H, м, ароматич. H), 7,12 (2H, т, J = 7,4 Гц, H-3'', H-5''), 7,40–7,42 (4H, м, ароматич. H), 7,70 (1H, с, H-6), 11,53 (1H, с, NH). ¹³C ЯМР (ДМСO-d₆): δ 53,9; 118,8; 121,1; 122,5; 123,2; 124,5; 131,5; 133,9; 134,0; 134,1; 136,8; 138,5; 149,8; 154,2; 159,8; 160,1; 166,0.

1-[4-(4-Бромфенокси)бензил]-5-(фениламино)урацил (8). ¹H ЯМР (ДМСO-d₆): δ 4,89 (2H, с, CH₂), 6,68 (1H, т, J = 7,3 Гц, H-4''), 6,78 (2H, д, J = 7,8 Гц, H-2'', H-6''), 6,96 (2H, д, J = 9,1 Гц, H-2', H-6'), 7,03–7,06 (3H, м, NHPh, H-2''', H-6'''), 7,11 (2H, т, J = 7,3 Гц, H-3'', H-5''), 7,40 (2H, д, J = 8,8 Гц, H-3', H-5'), 7,54 (2H, д, J = 9,0 Гц, H-3''', H-5'''), 7,74 (1H, с, H-6), 11,59 (1H, с, NH). ¹³C ЯМР (ДМСO-d₆): δ 53,9; 118,8; 121,1; 122,5; 123,2; 124,5; 131,5; 133,9; 134,0; 134,1; 136,8; 138,5; 149,8; 154,2; 159,8; 160,1; 166,0.

1-[4-(4-Нитрофенокси)бензил]-5-(фениламино)урацил (9). ¹H ЯМР (ДМСO-d₆): δ 4,95 (2H, с, CH₂), 6,67 (1H, т, J = 7,3 Гц, H-4''), 6,81 (2H, д, J = 8,6 Гц, H-2'', H-6''), 6,98 (1H, уш.с., NHAr), 7,10–7,14 (м, ароматич. H), 7,20 (2H, д, J = 8,6 Гц, H-2', H-6'), 7,48 (2H, д, J = 8,6 Гц, H-3', H-5'), 7,75 (1H, с, H-6), 8,23 (2H, д, J = 9,2 Гц, H-3''', H-5'''), 11,58 (1H, с, NH). ¹³C ЯМР (ДМСO-d₆): δ 49,7; 114,6; 116,9; 117,4; 118,3; 120,5; 126,1; 128,8; 129,8; 134,2; 134,3; 142,3; 145,5; 149,9; 153,8; 161,8; 162,7.

Таблица 2

Анти-ВГС активность синтезированных соединений

Соединение	R	ИК ₅₀ , μМ	Цитотоксичность	
			ЦК ₅₀ , μМ	ИС
3	H	13,8	> 316,2	> 22,9
4	<i>t</i> -Bu	> 200	–	–
5	MeO	> 200	–	–
6	F	> 200	–	–
7	Cl	> 200	–	–
8	Br	8,13	9,12	1,12
9	NO ₂	1,07	3,16	2,95

Примечания:

ИК₅₀ – ингибиторная концентрация – концентрация вещества, обеспечивающая подавление репликации вируса на 50%;

ЦК₅₀ – цитотоксическая концентрация – концентрация вещества, при которой наблюдается гибель 50% неинфицированных клеток;

ИС – индекс селективности – отношение ЦК₅₀ к ИК₅₀.

Противовирусная активность

Изучение противовирусных свойств синтезированных соединений было осуществлено в культуре клеток Huh 7.5, инфицированных ВГС (штамм JFH-1), в соответствии с описанным методом [16]. Ранее [1] нами было обнаружено, что 1-[4-(фенокс)бензил]-5-(фениламино)урацил (**3**) проявляет заметную анти-ВГС активность. Соединение блокировало репликацию ВГС в концентрации ИК₅₀ 13,8 мМ. Обнаружено, что введение в пара-положение феноксильного фрагмента различных заместителей, таких как *t*-Bu, OMe, F или Cl (соединения **4–7**), ведет к полной потере противовирусной активности. Однако, введение атома брома (соединение **8**) или нитро-группы (соединение **9**) усиливает вирусингибиторные свойства. Соединения **8** и **9** проявили выраженную ингибиторную активность в концентрациях ИК₅₀ 8,13 и 1,07 мМ соответственно. Однако при этом возрастали цитотоксические свойства соединений, что существенно снижает ИС. Данные по активности синтезированных соединений представлены в табл. 2.

Выводы

Таким образом, нами синтезированы 6 новых, ранее неописанных в литературе производных 1-[4-(фенокс)бензил]-5-(фениламино)урацила, содержащих различные заместители в 4-(фенокс)бензильном фрагменте. Изучены спектральные, физико-химические свойства и анти-ВГС активность синтезированных соединений. Представляется перспективным дальнейший поиск в ряду 5-(фениламино)урацила новых эффективных блокаторов репликации ВГС.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 13-04-01391А. Авторы выражают благодарность профессору Луису Шангу (департамент биохимии, медицинской микробиологии и иммунологии, университет Альберты, Эдмонтон, Канада) за данные скрининга.

Список литературы

1. Гуреева Е.С., Бабков Д.А., Озеров А.А., Новиков М.С. // Фунд. исслед. – 2014. – № 11.
2. D'Ambrosio R., Colombo M. // Dig. Liver Dis. – 2013. – 45 Suppl 5. – P. 363–366.
3. Feeney E.R., Chung R.T. // BMJ. – 2014. – № 349. – P. 3308.
4. Gaetano J.N. // Drug. Healthc. Patient Saf. – 2014. – № 6. – P. 37–45.
5. Ghany M.G., Nelson D. R., Strader D. B., et al. // Hepatology. – 2011. – № 54. – P. 1433–1444.
6. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D. L., Seeff L.B. // Hepatology. – 2009. – № 49. – P. 1335–1374.
7. Hepatitis C // World Health Organization. – 2002.
8. Hill A., Khoo S., Fortunak J., et al. // Clin. Infect. Dis. – 2014. – № 58. – P. 928–936.
9. Kim W.R. // Hepatology. – 2002. – № 36. – P. 30–S34.
10. Matthews S.J., Lancaster J.W. // Clin. Ther. – 2012. – № 34. – P. 1857–82.
11. Novikov M.S., Buckheit R.W., Temburnikar K., et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – № 18. – P. 8310–8314.
12. Ozkok A., Yildiz A. // World J. Gastroenterol. – 2014. – № 20. – P. 7544–7554.
13. Pockros P.J. // Clin. Liver Dis. – 2013. – № 17. – P. 105–10.
14. Poveda E., Wyles D.L., Mena A., et al. // Antiviral Res. – 2014. – № 108. – P. 181–191.
15. Rostaing L., Izopet J., Kamar N.J. // Nephropathol. – 2013. – № 2. – P. 217–33.
16. Seeff L.B., Hoofnagle J.H. // Clin. Liver Dis. – 2003. – № 7. – P. 261–287.
17. St. Vincent V.R., Collpitts C.C., Ustinov A.V., et al. // PNAS. – 2010. – Vol. 107, № 40. – P. 17339–17344.
18. Ume Y., Matsuo T., Itaya N., Ohno N., US Patent 4014940, 1974.
19. Wegzyn C.M., Wyles D.L. // Curr. Opin. Pharmacol. – 2012. – № 12. – P. 556–561.
20. Welsch C., Jesudian A., Zeuzem S., Jacobson I. // Gut. – 2012. – № 61 Suppl 1. – P. i36–46.
21. Wu S., Kanda T., Nakamoto S., et al. // World J. Gastroenterol. – 2013. – № 19. – P. 8940–8.
22. Yoshioka T., Kitagawa M., Oki M., et al. // Med. Chem. – 1978. – № 21. – P. 633–639.

References

1. Gureeva E.S., Babkov D.A., Ozerov A.A., Novikov M.S. // Fund. issled. 2014. no. 11.
2. D'Ambrosio R., Colombo M. // Dig. Liver Dis. 2013. 45 Suppl 5. pp. 363–366.
3. Feeney E.R., Chung R.T. // BMJ. 2014. no. 349. pp. 3308.
4. Gaetano J.N. // Drug. Healthc. Patient Saf. 2014. no. 6. pp. 37–45.
5. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B., et al. // Hepatology. 2011. no. 54. pp. 1433–1444.
6. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. // Hepatology. 2009. no. 49. pp. 1335–1374.
7. Hepatitis C // World Health Organization. 2002.
8. Hill A., Khoo S., Fortunak J., et al. // Clin. Infect. Dis. 2014. no. 58. R. 928–936.
9. Kim W.R. // Hepatology. 2002. no. 36. pp. 30–S34.
10. Matthews S.J., Lancaster J.W. // Clin. Ther. 2012. no. 34. pp. 1857–82.
11. Novikov M.S., Buckheit R.W., Temburnikar K., et al. // Bioorg. Med. Chem. 2010. no. 18. pp. 8310–8314.
12. Ozkok A., Yildiz A. // World J. Gastroenterol. 2014. no. 20. pp. 7544–7554.
13. Pockros P.J. // Clin. Liver Dis. 2013. no. 17. pp. 105–10.
14. Poveda E., Wyles D.L., Mena A., et al. // Antiviral Res. 2014. no. 108. pp. 181–191.
15. Rostaing L., Izopet J., Kamar N.J. // Nephropathol. 2013. no. 2. pp. 217–33.
16. Seeff L.B., Hoofnagle J.H. // Clin. Liver Dis. 2003. no. 7. pp. 261–287.
17. St. Vincent V.R., Collpitts C.C., Ustinov A.V., et al. // PNAS. 2010. Vol. 107, no. 40. pp. 17339–17344.
18. Ume Y., Matsuo T., Itaya N., Ohno N., US Patent 4014940, 1974.
19. Wegzyn C.M., Wyles D.L. // Curr. Opin. Pharmacol. 2012. no. 12. pp. 556–561.
20. Welsch C., Jesudian A., Zeuzem S., Jacobson I. // Gut. 2012. no. 61 Suppl 1. pp. i36–46.
21. Wu S., Kanda T., Nakamoto S., et al. // World J. Gastroenterol. 2013. no. 19. pp. 8940–8.
22. Yoshioka T., Kitagawa M., Oki M., et al. // Med. Chem. 1978. no. 21. pp. 633–639.

Рецензенты:

Ганичева Л.М., д.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товаро-ведения, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград;

Симонян А.В., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 06.11.2014.